



# LA PANDEMIA DEL VIH: PASADO, PRESENTE Y FUTURO

THE HIV PANDEMIC: PAST, PRESENT AND FUTURE

Autor: Pedro Fernández Alonso

Correo: pfa699@alumnos.unican.es

Tutor: David González García

Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria.

2019-2020

*Normativa del Trabajo Fin de Grado  
Facultad de Enfermería*

**Anexo II: AVISO RESPONSABILIDAD UC**

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

## Contenido

1. Resumen/Abstract.....	3
2. Introducción .....	4
3. Objetivos .....	6
4. Material y métodos .....	6
5. Descripción de los capítulos.....	7
6. Pasado .....	8
7. Presente .....	15
8. Futuro .....	22
9. Conclusiones.....	26
10. Bibliografía .....	27
11. Anexos .....	34

## 1. Resumen/Abstract

### Resumen:

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ha provocado una de las pandemias más devastadoras de la historia reciente, causando hasta el momento unos 32 millones de muertes y, pese a los logros conseguidos, continúa siendo un problema de salud pública en la actualidad. Con el fin de conocer la historia del virus, cómo ha afectado a la sociedad, su situación actual y cuáles son sus perspectivas de futuro, se ha realizado una monografía a través de la búsqueda bibliográfica avanzada en diferentes bases de datos.

Los primeros casos aparecieron en 1981 y, debido al desconocimiento, el desarrollo del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) era muy rápido y la esperanza de vida muy escasa, convirtiéndose el diagnóstico de VIH en un sinónimo de muerte. El desarrollo de fármacos, el esfuerzo de la población y de los diferentes organismos han conseguido reducir las infecciones y hacer que la infección por VIH se cronifique, actualmente las personas seropositivas no ven afectada su esperanza de vida. Esto presenta nuevos retos a los que hacer frente en el futuro además de continuar con la búsqueda de la cura y de la vacuna, para lo cual se plantean estudios y pruebas de concepto muy interesantes gracias a las últimas técnicas de edición genética, planteándose como principal objetivo terminar con la pandemia para el año 2030.

**Palabras Clave:** Infección por VIH, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Historia, Vacunas contra el SIDA, Terapia Antirretroviral.

### Abstract:

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) has caused one of the most devastating pandemics in recent history, causing some 32 million deaths so far, and despite the achievements made, it remains a public health problem today. In order to find out about the history of the virus, how it has affected society, its current situation and what its future prospects are, a monograph has been produced through an advanced bibliographic search in different databases.

The first cases appeared in 1981 and, due to lack of knowledge, the development of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) was very rapid and life expectancy very low, making the diagnosis of HIV a synonym for death. The development of drugs, the efforts of the population and of the different organisms have managed to reduce the infections and to make the HIV infection become chronic, nowadays the seropositive people do not see affected their life expectancy. This presents new challenges to be faced in the future as well as continuing with the search for a cure and a vaccine, for which very interesting studies and proofs of concept are proposed thanks to the latest techniques in genetic editing, with the main objective of ending the pandemic by the year 2030.

**Key Words:** HIV Infection, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Antiretroviral Therapy, History, AIDS Vaccines.

## 2. Introducción

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) continúa suponiendo un problema de salud pública a nivel global, así como un reto para la comunidad científica y los gobiernos de todos los países del mundo.

Se estima que, desde su aparición en los años 80, el VIH ha causado la muerte de unos 32 millones de personas. Actualmente la cifra de personas infectadas se sitúa en 37,9 millones de las cuales, un 21% no conoce su estado serológico y tan solo un 62% tiene acceso a la terapia antirretroviral (TAR). A pesar de los grandes avances, cada año continúa habiendo un gran número de nuevas infecciones. Al cierre de 2018, se registraron 1,7 millones de personas que contrajeron la infección por el VIH. (1)

A principios de los años 80 en Estados Unidos, se comenzaron a observar casos de Pneumocystis Jiroveci (antes conocida como Carinii) y de Sarcoma de Kaposi, enfermedades oportunistas que sólo aparecían en personas gravemente inmunodeprimidas. Pero en este caso, todos los pacientes compartían unos patrones comunes, eran hombres jóvenes que practicaban sexo con otros hombres. (2)(3)

Debido a la clínica que produce el Sarcoma de Kaposi, lesiones en el endotelio que suelen ser de color rosado, uno de los primeros nombres que recibió la epidemia fue el de “cáncer rosa”. Otro fue el de “gay-related immune deficiency”, por el patrón común presentado en los primeros casos. Finalmente, recibió el nombre de Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida o SIDA en 1982. (4)

En 1981 científicos del Instituto Pasteur lograron aislar de un paciente con linfadenopatías un retrovirus humano. Pero no fue hasta 1984 cuando se consiguió establecer la relación de causalidad entre este virus, al que se denominó Virus de la Inmunodeficiencia Humana, y el SIDA. Este descubrimiento fue declarado como compartido entre Robert C. Gallo del National Cancer Institute de Estados Unidos y Luc Montaigner del Instituto Pasteur de París tras una serie de debates y disputas sobre la apropiación del hallazgo. (4)

Posteriormente comenzaron a sucederse casos de varones y mujeres heterosexuales, usuarios de drogas parenterales, sus hijos o personas receptoras de transfusiones sanguíneas y por ello se llegó a la conclusión de que el virus se transmitía de forma similar al de la Hepatitis B y no se trataba de algo exclusivo de la población homosexual; estableciendo que las vías de transmisión eran la sexual, la parenteral y la vertical (de madre a hijo). (3)

Estas vías de transmisión ligadas al contexto cultural de la liberación sexual, la expansión de la heroína y la nula educación y concienciación sobre seguridad y la transmisión de enfermedades provocaron que la propagación de la epidemia sucediese con una velocidad inaudita, la cual alcanzó su punto álgido a finales de los 80 y durante la década de los 90. Sólo en España en 1995, las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA causaron la muerte de un total de 5.857 personas. (5)

Pero al igual que la propagación de la enfermedad, la lucha contra la misma también ha avanzado a una velocidad sin precedentes. Pese a las trabas que supone el hecho de combatir un lentivirus, perteneciente a la familia de los retrovirus los cuales están caracterizados por la necesidad de replicar constantemente su información genética, provocando constantes mutaciones,(6) en tan solo 40 años se ha conseguido avances impresionantes. Los pacientes portadores del VIH hoy en día pueden disfrutar de una calidad y esperanza de vida la cual hace escasos veinte años, hubiera sido inimaginable. (7)

En esta lucha incesante se diferencian dos carreras frenéticas en la lucha contra el SIDA, la primera, sería la investigación sobre el virus y cómo tratar a los pacientes ya infectados; y la

segunda, más social, basada en la concienciación, la educación para la salud y la prevención de la enfermedad, cambiando estereotipos, promoviendo el uso de medidas de seguridad, etc.

Ambas han logrado grandes resultados. Desde 1987, cuando se sintetizó la Zidovudina (AZT) el primer antirretroviral aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) (8), hasta 2019, año en el cual muchos países comenzaron a implantar la terapia preexposición (PrEP) para grupos de riesgo, o la investigación para suprimir el uso de antirretrovirales de uso diario por una terapia administrada de forma intramuscular y de liberación prolongada, favoreciendo una mayor adherencia al tratamiento.

Por otro lado, las campañas de concienciación social han sido muy potentes, habiendo conseguido reducir en un 40% el número de nuevas infecciones comparado con 1997, año en el cual se alcanzó el valor máximo. De este modo en 2018 se contabilizaron unas 1,7 millones de nuevas infecciones frente a las 2,9 millones contabilizadas en 1997. (1)

Un factor que ha tenido una carga importantísima en la lucha contra el SIDA ha sido la muerte de grandes estrellas, como Freddie Mercury, a causa de esta enfermedad. Pero sin ninguna duda, una de las muertes más icónicas a causa del SIDA fue la de Rock Hudson, ya que supuso un cambio en el concepto que tenía la sociedad sobre el VIH y el SIDA. Durante los primeros años, gran parte de la población se mostraba indiferente ante el problema y lo veían como un castigo a la comunidad gay y a los drogadictos. Pero la muerte de Rock Hudson, un prestigioso y varonil actor de Hollywood en 1985 tras confesar que era homosexual y que padecía SIDA, hizo cambiar de opinión a la sociedad. De este modo se comenzó a ver al VIH como un virus que estaba provocando una epidemia y que nadie podía mantenerse al margen. (9)

Mirando hacia el futuro, la Organización Mundial de la Salud tiene objetivos muy esperanzadores, como el Objetivo 90-90-90 con el cual se pretende que para el año 2030 el 90% de la población portadora de VIH conozca su estado serológico, el 90% de la población infectada tenga acceso al tratamiento y que el 90% de la población que recibe la TAR consiga una supresión viral efectiva. Para ello se están desarrollando grandes proyectos en aquellos países menos desarrollados y con mayores tasas de infección. (10)

A estos objetivos se suman la incesante investigación para encontrar una vacuna, la cual cada día está más próxima, pero continúa viéndose obstaculizada por las características del virus ya mencionadas, como las constantes mutaciones durante la replicación o los reservorios de VIH latentes, los cuales son inmunocitos que están infectados, pero que no producen activamente nuevas copias del mismo. Siendo la capacidad de detectar estos reservorios, una de las claves en el desarrollo de la cura. (11)

Una cura que tras las últimas noticias parece cada vez más cercana. De hecho, se ha conseguido en dos casos, los denominados “paciente Londres” y “paciente Berlín”. En el primer caso, el paciente desarrolló un linfoma tipo Hodgkin y para tratarlo se recurrió a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, pero al poco tiempo sufrió episodio de enfermedad de injerto contra huésped.

En el caso del “paciente Berlín”, se combatió la leucemia mieloide aguda a través de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de un donante que presentaba una mutación homocigótica en un receptor celular muy importante en el proceso de invasión de las células linfoides humanas por el virus, consiguiendo que estuviese libre del virus a largo plazo. (11)

A lo largo del trabajo, se analizará la historia del VIH, desde sus inicios hasta el presente, se mostrarán las perspectivas futuras en la lucha contra este virus, un virus que, sin ninguna duda, ha marcado la historia del siglo XX y XXI; el cual ha puesto a prueba tanto a la comunidad científica como a cada individuo de la sociedad.

### 3. Objetivos

- **Objetivo general:**

Explicar el desarrollo del VIH y del SIDA desde su descubrimiento hasta la actualidad y presentar las perspectivas de futuro.

- **Objetivos específicos:**

- Analizar cómo han sido tratados el VIH y el SIDA en el pasado, los hitos más importantes en su lucha y los métodos utilizados tanto para reducir su incidencia como para mejorar su pronóstico.
- Mostrar estrategias que se están utilizando en el presente para hacer frente al VIH.
- Examinar los últimos proyectos de investigación y los planes establecidos por los diferentes gobiernos y organizaciones mundiales con el fin de encontrar una cura y erradicar la pandemia en un futuro próximo.

### 4. Material y métodos

Para realizar esta monografía sobre el desarrollo del VIH y del SIDA desde su descubrimiento hasta las investigaciones más vanguardistas, ha sido necesaria una búsqueda exhaustiva de información, utilizando filtros avanzados, teniendo en cuenta la antigüedad de la información, la fuente, la metodología utilizada, etc. Para ello, se han utilizado:

- Artículos y documentos pertenecientes a la Biblioteca de la Universidad de Cantabria (BUC)
- Páginas web de organizaciones y organismos fiables tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA), el Institut de Recerca de la Sida de la Caixa o la Asociación Ciudadana Cántabra Antisida (ACCAS), entre otras.
- Documentos y datos oficiales del Gobierno de España.
- Bases de datos como por ejemplo: Google Académico, PubMed, Elsevier o SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Para realizar la búsqueda en las bases de datos, se han utilizado unos filtros y unas palabras clave en función de los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Heading (MeCS). Son los siguientes:

- Filtros: “Free full text”, “Spanish and English”, “Last 10 years”.
- DeCS: “Serodiagnóstico del SIDA”, “Infecciones por VIH”, “Vacunas contra el SIDA”, “Fármacos anti-VIH”, “Terapia antirretroviral altamente activa”.
- MeCS: “HIV Infection”, “Acquired Immunodeficiency Syndrome”, “Antirretroviral Therapy”.

## 5. DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS

Este trabajo se encuentra dividido en tres capítulos los cuales se explicarán brevemente a continuación:

- **Capítulo 1: Pasado**

En este capítulo se desarrollarán todos los conceptos relacionados con el pasado, los cuales nos han transportado a la situación actual: cómo y cuándo se descubrió el virus, los primeros casos, las primeras líneas de tratamiento y las diferentes concepciones que ha ido teniendo la sociedad sobre este virus debido a sus repercusiones.

- **Capítulo 2: Presente**

Se dará paso a su situación actual, a cómo es tratado hoy en día; las diferentes medidas preventivas, los programas que se están llevando a cabo, las terapias farmacológicas que se utilizan, etc.

- **Capítulo 3: Futuro**

A lo largo de este apartado se desarrollarán las últimas investigaciones y proyectos para combatir el virus a nivel global, la cercanía de la vacuna y las expectativas de cura, así como los planes para su erradicación.



## 6. Capítulo 1: Pasado

Hoy en día se conoce que el VIH es un tipo de lentivirus que ataca al sistema inmune del paciente y debilita los sistemas de defensa para infecciones y determinados tipos de cáncer. Esto es debido a que infecta a aquellas células que presentan receptores CD4+ siendo en su mayoría linfocitos T CD4. La infección reduce el número de linfocitos T CD4, conduciendo al huésped a un estado grave de inmunosupresión, haciéndolo susceptible a enfermedades oportunistas que no puede combatir, lo cual explica su alta mortalidad. La fase más avanzada de la infección es lo que se conoce como SIDA y va precedida por una infección aguda, una fase asintomática de la infección por VIH u oportunistas menores y otra fase sintomática de la infección por VIH u oportunistas menores. Todo esto ha sido el resultado de años de esfuerzos, investigaciones, avances, pérdidas, colaboración, etc. los cuales continúan hoy en día. (12)

En el caso del VIH/SIDA, se descubrió primero la enfermedad que el virus que la provocaba. Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron en 1981 en Estados Unidos, varios varones homosexuales, previamente sanos, presentaban infecciones que, hasta ese momento, solo aparecían en personas gravemente inmunodeprimidas. Estas enfermedades eran una neumonía, la *Pneumocystis carinii* (ahora conocida como *Jiroveci*) y el sarcoma de Kaposi, un tipo de cáncer que provoca lesiones de color rosado en la piel. (3,9)

Su asociación a la comunidad homosexual fue muy fuerte desde el inicio. El New York Times en 1981 publicó artículos como “Un extraño cáncer detectado en 41 homosexuales” o “Los homosexuales son propensos a un extraño cáncer”.(13) Los primeros nombres que recibió fueron “cáncer rosa” debido a la sintomatología del sarcoma de Kaposi, “gay plague” o “Gay-Related Immune Deficiency” (GRID). De esta manera, comenzó a estigmatizarse a los pacientes y a la comunidad gay, haciendo ver a la enfermedad como un “castigo”. De hecho, se creía que no afectaba a la comunidad heterosexual y que estaba ligado únicamente a las prácticas de la comunidad gay, con las opiniones asociadas como que el uso de “Poppers” o de otras drogas durante el sexo aumentaba el riesgo. Otra creencia errónea que propició la expansión entre la comunidad homosexual giraba en torno al preservativo. Durante esos años sólo se utilizaba el condón para prevenir el embarazo, como ellos no tenían esa posibilidad, no lo usaban. Por consiguiente, el índice de infecciones de transmisión sexual (ITS) era muy elevado. (14–16)

Uno de los primeros activistas en el ámbito del VIH fue el biólogo Bruce Voeller quien, bajo la premisa de la escasa evidencia científica en que se sustentaba la nomenclatura de GRID y la elevada carga estigmatizante, consiguió que en 1982 se cambiase a la denominación actual: Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). (13)

A pesar del cambio de nombre, el estigma ha acompañado a la enfermedad durante toda su historia y, ligado al desconocimiento, fue extremadamente fuerte en sus inicios. Se desconocían los modos de transmisión, por qué se morían los pacientes, su esperanza de vida, cómo tratarlos, etc. En muchos hospitales se comenzaron a identificar las peticiones de analíticas de estos pacientes con un punto rojo, al igual que sus historias e informaciones clínicas. Los médicos se vestían con un traje de buzo para atender a los enfermos y, en ocasiones, se negaban. (9,17)

En 1980 los “Centers for Disease Control” de EE. UU. habían conseguido aislar el primer retrovirus en humanos. Se trataba de un varón homosexual con leucemia de células T del adulto y lo denominaron virus linfotrofo T humano tipo I (HTLV-I). En 1982 lograron identificar un retrovirus, antigénicamente diferente, al que denominaron HTLV-II, en un paciente que padecía una variante T de leucemia de células peludas. (2,3)

En 1983 Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi científicos del Instituto Pasteur de París aislaron otro retrovirus de un nódulo linfático extirpado de un paciente homosexual que padecía linfadenopatías y lo llamaron HTLV-III. Finalmente, en 1984 se estableció la relación causal entre este virus y el SIDA y en 1986 recibió el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Tras el establecimiento de la relación causal comenzó una carrera frenética por publicar la secuencia genética del virus, lo que se logró en 1985 y fue publicado conjuntamente por Luc Montagnier y Rober Gallo. Además se presentaron unas pruebas serológicas específicas para detectar la presencia del virus. (2,3,18)

Ese mismo año se presentaron las primeras técnicas diagnósticas, denominadas ELISA, acrónimo de sus siglas en inglés, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*. Usaban un lisado vírico como base antigénica, y detectaban los anticuerpos a los cuarenta días después de producirse la infección, a lo que se denominó “periodo ventana”.(15,19,20)

Tras el establecimiento de la relación entre el VIH y el SIDA comenzaron las investigaciones con el fin de averiguar el origen de la pandemia. Existen varias teorías sobre cómo apareció el virus en la sociedad, pero la más aceptada es la zoonosis. Antes de 1980 existían líneas de investigación con el foco puesto en un retrovirus que afectaba a primates, el Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios (SIV). Tras la realización de estudios filogenéticos, se estableció que el origen del VIH se encontraba en este tipo de retrovirus.(2,4,12,21)

A medida que aumentaron los casos, aumentó la variabilidad en los hábitos de vida de estos. Ya no se trataba únicamente homosexuales, sino que había todo tipo de hombres que tenían sexo con otros hombres (HSH), heterosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), recién nacidos, pacientes receptores de trasplantes sanguíneos, etc. Un grupo de riesgo especialmente notorio y que ayudó a romper la relación entre homosexualidad y VIH fue el de los hemofílicos. La discriminación de un niño hemofílico de Indiana llamado Ryan White, al que expulsaron de su centro escolar, fue especialmente sonada en toda la prensa internacional. Estos acontecimientos, unidos a la discriminación que sufrían los demás grupos de riesgo fue determinante para pasar de hablar de los cuatro grupos de riesgo establecidos a hablar de las vías de transmisión. (3,7,22)

Uno de los objetivos del momento era dejar de hablar de los cuatro grupos de riesgo establecidos: homosexuales, heroinómanos, hemofílicos y haitianos (también conocidos como las 4H); para pasar a hablar de las vías de transmisión.(13)

La investigación determinó que el VIH se transmitía por tres vías: sexual, parenteral y vertical. Y que el vehículo eran cinco fluidos corporales: semen, secreciones rectales, cervicales y vaginales, sangre y leche materna. (3,7,22)

Dicho estigma comenzó a cambiar a medida que la enfermedad se fue expandiendo, afectando a personajes públicos y cuando las campañas de concienciación comenzaron a hacer efecto. Una de las primeras estrellas que se vio afectada fue Rock Hudson. Un varonil actor de Hollywood aclamado por la crítica que falleció en 1985. Pero antes de hacerlo anunció públicamente que era homosexual y tenía SIDA, lo cual propició un cambio en la opinión pública, haciendo ver que no se trataba de un problema ajeno que solo afectase a la comunidad gay, sino que se trataba de una emergencia social a todos los niveles. Inició un cambio que duraría años y que todavía hoy en día sigue vigente, pero supuso el comienzo del salto del SIDA al día a día de la población, pasando su relevancia en el mundo científico para copar todos los medios de comunicación. (9,16)

En 1987 se introdujeron las técnicas de diagnóstico de segunda generación las cuales utilizaban péptidos sintéticos y proteínas recombinantes como antígenos, además de nuevos antígenos, lo que permitió aumentar la sensibilidad, detectándose los anticuerpos a los 33-35 días una vez producida la infección. Además, se puso en marcha el primer Western Blott que detectaba la presencia en la sangre de anticuerpos frente al VIH. (13,15,19,20)

El virus comenzó a extenderse y la epidemia se convirtió en pandemia. A medida que avanzaba, las investigaciones trataban de frenarlo y el 19 de marzo de 1987, tras numerosas presiones y manifestaciones, la FDA autorizó el uso y la comercialización del primer antirretroviral (ARV), la Azidotimidina (AZT) que más tarde se conocería como Zidovudina. Inicialmente este fármaco se utilizaba para tratar el cáncer, pero se comenzó a utilizar contra el SIDA como un Inhibidor de la Transcriptasa Inversa análogo de los Nucleósidos (ITIN).

El problema que presentó el AZT fue su alta toxicidad y el alto índice de efectos adversos, entre los cuales se encontraban: reacción de hipersensibilidad o erupción cutánea, acidosis láctica, trastornos del hígado, debilidad muscular y trastornos sanguíneos como la anemia grave o la neutropenia. (23,24)

Debido a la urgencia por encontrar un tratamiento, el AZT se aprobó con extremada rapidez, años más tarde se comprobó que no mejoraba la calidad de vida de los pacientes por sí sola, es decir que eran necesarios otros fármacos. Esto, unido con el estigma social, no incentivaba a la población a tratarse y muchos comenzaron a buscar alternativas que, en aquel momento eran ilegales.

Se comenzaron a utilizar fármacos asociados al AZT con el fin de mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes. Un año después de la aprobación del AZT se aprobó el uso de interferón en aquellos pacientes con sarcoma de Kaposi y se comenzó a distribuir ganciclovir a los pacientes con infección de citomegalovirus antes de su aprobación oficial. En 1989 se comenzó a tratar la neumonía con pentamidina aerosolizada y ante la anemia producida por el AZT se iniciaron tratamientos precoces con eritropoyetina.(25,26)

Ese mismo año, 1988, con el afianzamiento de los modos de transmisión se lanzó la primera campaña publicitaria contra el SIDA, la conocida “SiDa.NoDa” en la cual se mostraban cómo se transmitía, fomentaba la práctica de sexo seguro y trataba de derribar algunas barreras ya muy asumidas por la población. Además, es el año el que el 1 de diciembre fue establecido como “Día Mundial de la lucha contra el sida”.(13,17)

Siguiendo esta línea en busca del aumento de la conciencia social, en 1991 se estableció el lazo rojo como símbolo de solidaridad con los seropositivos, convirtiéndose en la señal más visible en actos sociales y políticos de la lucha contra la discriminación y la estigmatización. Lentamente la sociedad comenzó a cambiar, en 1993 Hollywood estrenó su primera gran película que trataba el tema de la discriminación que sufrían las personas con VIH, “Philadelphia”. (27)

A esto se sumaron las muertes de grandes estrellas y referentes mundiales. A pesar de los grandes avances que se iban logrando, los 90 fueron una década trágica. Las muertes continuaban y la propagación del virus parecía ser imparable. El SIDA se cobró la muerte de grandes artistas y deportistas durante estos años. En 1991 el jugador de la NBA Magic Johnson anunciaba que era seropositivo y se retiraba del baloncesto para intentar educar a los jóvenes sobre el virus. Ese mismo año murió Freddie Mercury, cantante de Queen, algo que sin ninguna duda supuso una gran conmoción en toda la población mundial. Y un par de años más tarde moriría Eazy-E, un rapero estadounidense.(24)

Las muertes de personas tan importantes para la población ayudaron a fomentar la conciencia social y eliminar prejuicios todavía muy extendidos como la relación entre el SIDA y la homosexualidad. (24)

Entre el 1991 y el 1994 se aprobó el uso de nuevos antirretrovirales con el mismo mecanismo de acción que el AZT, es decir, ITIN. Estos fueron la Didanosina (DDL), la Zalcitabina (DDC) y la Estavudamina (D4T). Además, se comenzaron a probar combinaciones de estos fármacos, biterapias. (24,28)

En 1994 también se desarrollaron avances en el campo del diagnóstico y se introdujeron las técnicas de ELISA de tercera generación las cuales adquirieron el formato “en sándwich” y detectan anticuerpos de tipo IgM e IgG, reduciendo el período ventana a 22 días. El siguiente paso fue reducir el periodo ventana entre 13 y 15 días gracias a la detección concurrente del antígeno p24 y de anticuerpos, es la denominada cuarta generación, que aproxima su latencia diagnóstica a la detección del ARN del VIH4.(15,20)

Sería en 1995 cuando, tras demostrarse la efectividad de las terapias combinadas aparecieron los cócteles de drogas, cambiando el curso de la historia del VIH y del SIDA. Se aprobó el uso del primer Inhibidor de la Proteasa (IP) el Saquinavir que junto con los antirretrovirales previos comenzaron la era de los Tratamientos Antirretrovirales de Gran Actividad, TARGA o HAART (en inglés). A este le seguirían en 1996 los también IP ritonavir e indinavir y la del Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No análogo de Nucleósido (ITINN) nevirapina.

Una vez incorporada a la práctica clínica, la TARGA provocó un descenso inmediato de entre el 60% y el 80% en las tasas de muertes y hospitalizaciones relacionadas con el SIDA en los países que podían permitírsela. (24–26)

Esto supuso un cambio importantísimo en unos años en los cuales la epidemia estaba en plena expansión y la situación desbordaba tanto a la población como a los organismos. Se alcanzó el pico de muertes tanto en España como en el mundo. Las nuevas infecciones crecían sin descanso y los tratamientos todavía no eran todo lo eficaces que se deseaba. La escasez de medidas higiénicas y sanitarias en los centros penitenciarios así como la falta de programas para resolver estos problemas, y el alto porcentaje de consumidores de droga por vía parenteral entre la población reclusa; fueron determinantes para que el 30% de estos fueran portadores de VIH en 1990 (según la Dirección General de Instituciones Penitenciarias), siendo una de tasas mundiales más elevadas. Estas circunstancias propiciaron la implantación de programas de prevención como el de intercambio de jeringuillas el cual marcaría una diferencia más adelante. (27)

En cuanto a la investigación, fueron unos años de positivismo debido a la mejoría de los tratamientos y los resultados presentados en la Conferencia de Vancouver de 1996 conocida en la historia del VIH como la “conferencia del optimismo”. Grandes avances como los presentados por el Doctor Ho que afirmaban que las enfermedades oportunistas asociadas a SIDA no eran el resultado de una reemergencia repentina de un virus “latente” durante años, sino de la destrucción gradual del sistema inmune por parte del VIH. (25)

Por su parte, John Mellors, presentó la gran importancia que tenía medir la Carga Viral Plasmática (CVP) en la historia natural de la infección. El seguimiento de la CVP se convirtió, tras este estudio, en el principal método de evaluación de los tratamientos contra el VIH.(25)

Además, en 1996 se estableció el Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Sus objetivos se concentran en tres áreas: acabar con las infecciones por VIH, eliminar las muertes por SIDA y terminar con la discriminación; ampliando la solución exclusivamente médica. El programa está patrocinado por 10 organizaciones del Sistema de Naciones Unidas promoviendo la cooperación internacional para hacer frente a la pandemia de forma global. (27)

En España se consiguió una estabilización y reducción paulatina del número de muertes y nuevas infecciones. Esto tuvo lugar debido a dos aspectos principales: el efecto de los tratamientos y su utilización más precoz y los resultados de las estrategias de prevención. Especialmente desde 1993, por el aumento de los programas de reducción del daño asociados al consumo de drogas

intravenosas ya que era la principal forma de transmisión (Anexo 1): el uso de la metadona, el intercambio de jeringuillas, etc. Algo similar sucedió en el resto del mundo. (27)

También se realizaron campañas publicitarias con el fin de reducir el incremento de las nuevas infecciones mediante la transmisión sexual. En 1998 se retransmitió por primera vez el spot publicitario “Póntelo. Pónselo” en el cual se instaba a la población a utilizar el preservativo. Este anuncio causó un gran revuelo entre la parte más conservadora de la población, tuvo una gran influencia y caló en gran parte de la población joven del momento. (17)

Los datos de la OMS en 1999 señalaban que el SIDA era la primera causa de muerte en África y la cuarta causa en todo el mundo. Se estimaba que 33 millones de personas vivían con el VIH y que 14 millones de personas habían muerto de SIDA desde el comienzo de la epidemia. (29)

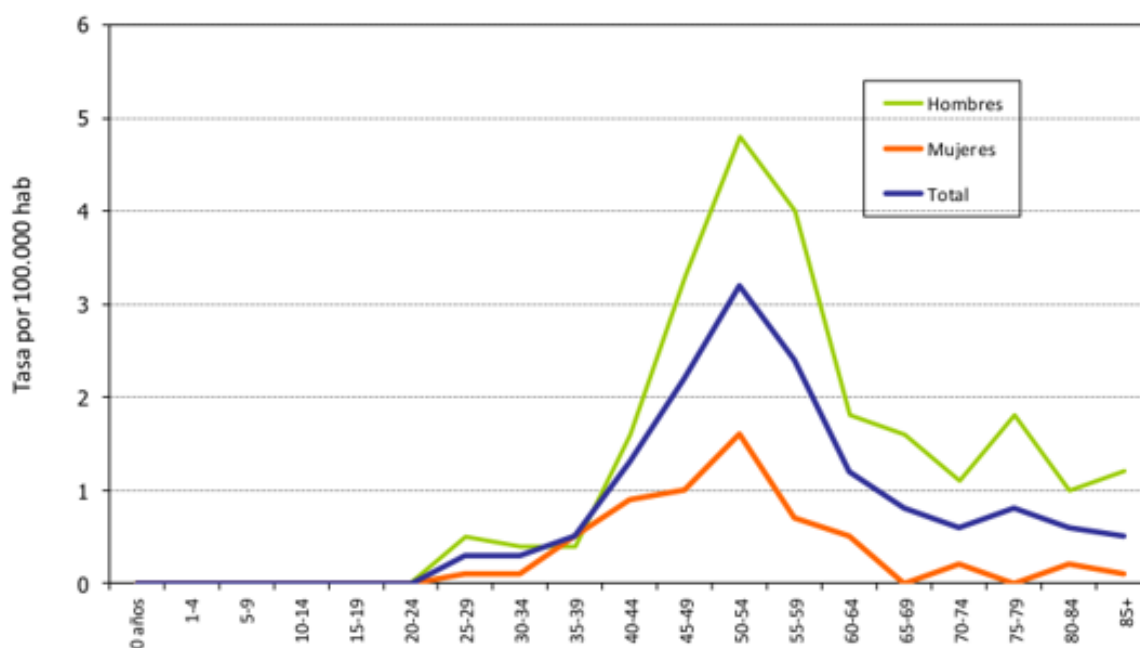


Figura 1: Tasas de mortalidad por grupos de edad, año 2017(30)

Fuente: Ministerio de Economía y Competitividad, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Llegó el nuevo milenio, pero la epidemia seguía muy presente. A medida que la población, gobiernos y centros de investigación luchaban contra el virus, este continuaba poniendo trabas y haciendo muy complicado el avance. A pesar de esto, en 2001 se implantó otra medida clave en la historia. La Asamblea General de las Naciones Unidas (ONU) pidió la creación de un "fondo mundial" para apoyar los esfuerzos de los países y organizaciones para combatir la propagación del VIH a través de la prevención, el tratamiento y la atención, incluida la compra de medicamentos.(19,24)

Después de que fabricantes de medicamentos genéricos, como Cipla en la India, comenzaran a producir formas genéricas con descuento de medicamentos para el VIH para los países en desarrollo, varios de los principales fabricantes farmacéuticos acordaron reducir aún más los precios de los medicamentos.

Más tarde, la Organización Mundial del Comercio (OMC) anunciaría la Declaración de Doha, que permitía a los países en desarrollo fabricar medicamentos genéricos para combatir crisis de salud pública como el VIH. (19,24)

En 2002, la FDA aprobó el primer kit de prueba rápida de diagnóstico del VIH para su uso en los Estados Unidos. Éste proporcionaba resultados con una sensibilidad entre el 85-99% y una especificidad entre el 93-99% en tan sólo 20 minutos. A diferencia de otras pruebas de anticuerpos para el VIH, este análisis de sangre podía almacenarse a temperatura ambiente, sin necesidad de equipo especializado y podía ser utilizado fuera de los entornos tradicionales de laboratorio o clínicos, lo que permitió un uso más generalizado de la prueba del VIH. Esto supuso un gran avance ya que acercó la posibilidad de hacerse la prueba a todos los ciudadanos. (15,19,20,22)

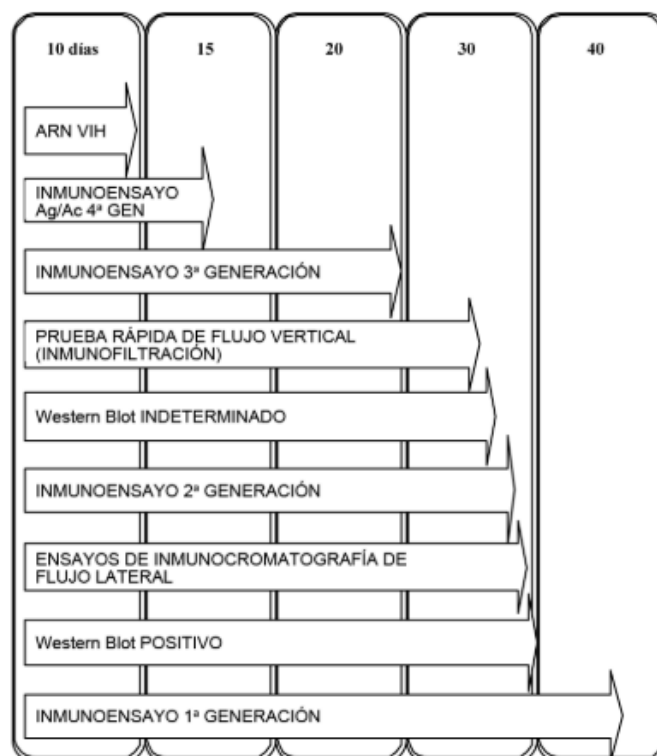


Figura 2: Días transcurridos desde la fecha de infección hasta que se positivizan las técnicas de diagnóstico de infección por el VIH-1 (15)

Fuente: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Pero estas pruebas requieren una confirmación y las técnicas confirmatorias que se utilizan más frecuentemente son el Western Blot (WB) y el Inmunoensayo en Línea (LIA) o Inmunoblot Recombinante que tienen, al menos, la misma sensibilidad que el ELISA y una mayor especificidad.

Además, se utilizaba la determinación del ADN proviral, la cual se corresponde con el genoma viral integrado en el genoma de la célula a la que el virus infecta. Posteriormente, se comenzó a investigar en las pruebas de CVP y su determinación sustituyó paulatinamente a la del ADN proviral. La CVP resultará clave más adelante para realizar el seguimiento de la Profilaxis Post Exposición (PEP) y para la valoración de la transmisión madre-hijo en el diagnóstico de la transmisión vertical. Su determinación, junto con la situación clínica del paciente y el recuento de linfocitos CD4, será lo que se utilice para establecer las decisiones terapéuticas y para monitorizar los tratamientos antirretrovirales. (15,19,20)



De este modo se comenzó a utilizar un algoritmo diagnóstico para la infección por VIH similar al que se puede observar en el Anexo 2. (20)

La bajada en las nuevas infecciones era notable, por los avances conseguidos en la investigación, pero también por el trauma sufrido durante los años anteriores y las campañas que provocaron un aumento de la concienciación. En España en 1994 se produjeron 7.511 mientras que en 2004 sumaron 2.107. (22) La comunidad científica se dio cuenta de que la mayoría de las nuevas infecciones tenían lugar entre sujetos que no conocían su estado serológico. En 2002 en Estados Unidos 27.000 infecciones, de las 40.000 que tuvieron lugar, se produjeron en este estado de desconocimiento, por lo que la velocidad diagnóstica se convirtió en una prioridad. En todo el mundo, 10 millones de jóvenes de 15 a 24 años y casi 3 millones de niños menores de 15 años vivían con el VIH. Durante este año se produjeron aproximadamente 3,5 millones de nuevas infecciones en el África Subsahariana, y la epidemia se cobró la vida de unos 2,4 millones de africanos.(19)

Continuaban las investigaciones y en 2008 el caso de un paciente particular revolvió a toda la comunidad científica, el conocido como “paciente Berlín”. En 2006, tras haber vivido con el virus durante 11 años y de controlar su infección con medicamentos antirretrovirales, fue diagnosticado de leucemia mieloide aguda. En primera estancia se sometió a quimioterapia, pero no funcionó, y al año siguiente, recibió el primero de dos trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas procedentes de un donante que presentaba una mutación homocigótica en el correceptor CCR5 del VIH (CCR5  $\Delta 32/\Delta 32$ ) – receptor celular muy importante en el proceso de invasión de las células linfoides humanas por el virus. Finalmente, recibió un tratamiento de radioterapia corporal total.(31,32)

Si bien, no están claros los factores que contribuyeron a la remisión viral, lo cierto es que, tras haberse interrumpido la TAR, en los años siguientes tan sólo se han encontrado rastros de material genético viral, ninguno de los cuales se puede replicar. Convirtiéndose así en el primer caso de curación en la historia de esta pandemia. (31,32)

Gracias a los avances en las TARGA se consiguió un aumento notable en la calidad y esperanza de vida de las personas seropositivas. Además de reducir la CVP en aquellos pacientes que hacen uso de la TARGA, siendo el objetivo de los tratamientos lograr una CVP indetectable. Con esto se comenzaron a ver nuevos efectos adversos de la TARGA, como el aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.(33)

En sus inicios, siendo tratada con una terapia simple o doble la esperanza de vida de una persona diagnosticada a los 20 años era de apenas 8 más. Pero con los avances logrados con la TARGA, esta esperanza se prolongó hasta 55 años más en 2010. (10,34)

Tras muchos estudios en cuanto a riesgo de infección, serología y fármacos, se llegó a la Profilaxis Pre-Exposición (PrEP). Este tratamiento preventivo está dirigido a HSH, trabajadoras/es del sexo, parejas heterosexuales serodiscordantes, etc. Personas que presentan un alto riesgo de contagio. (33,35,36)

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la PrEP se presenta en un único comprimido administrado una vez al día, bajo el nombre de Truvada®. Este comprimido contiene 200 mg de Emtricitabina (FTC) y 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF). (33,36)

En 2012 la FDA aprobó este tratamiento pero el CDC no emitió la primera recomendación hasta 2014. Basados en los estudios que demostraron que los pacientes con alta adherencia al tratamiento veían reducido el riesgo de contagio por VIH al menos al 50%. (35,36)

Sin embargo, tal y como mostraron los estudios, el uso de esta pauta no puede suponer el abandono de las medidas preventivas para reducir al mínimo el riesgo de contagio. La prevención implica medidas biomédicas, como el diagnóstico precoz, la vacunación de otras enfermedades como VPH, VHA o VHB o la realización de cribados y tratamientos para las ETS,

protocolos de Profilaxis Post-Exposición e inicio de la TAR. Medidas educativas llevadas a cabo por personal cualificado, dirigidas a reducir los comportamientos de riesgo, teniendo en cuenta la situación de cada paciente (trabajadoras del sexo, UDVP, etc). Estas medidas anteriores deben apoyarse en estrategias de participación comunitaria, acceso universal a los servicios y defensa de los derechos de las personas. (33)

Con el paso de los años quedó demostrado que la triple terapia por vía oral y de uso diario es eficaz para detener la progresión de la infección por VIH, pero puede tener efectos tóxicos, en ocasiones tiene una baja adherencia y es costosa económicamente. Por ello, se comenzó a investigar en la terapia dual con lopinavir y ritonavir más lamivudina con el fin de demostrar que su efectividad no era menor que la terapia con tres, buscando una reducción de los costes de la pauta así como de los efectos secundarios y promover la adherencia al tratamiento. Así, se puso en marcha el estudio GARDEL cuyos resultados se presentaría en 2013.(37–39)

Este estudio demostró que un régimen de terapia dual para el VIH que consiste en lopinavir y ritonavir más lamivudina no es inferior a un régimen de terapia triple estándar de lopinavir y ritonavir más dos ITIN en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral, en cuanto a las tasas de supresión viral. De este modo se demostró que para personas con cargas virales elevadas la biterapia y la triterapia eran igual de eficaces y las tasas de fracaso virológico fueron muy similares en ambos grupos. Además, el grupo que recibió biterapia presentó menos efectos secundarios de grado 2-3 en comparación con aquel al que se administró terapia triple, logrando así una mayor adherencia.(37–39)

La biterapia no requiere el seguimiento de las funciones renal, hepática o de la toxicidad hematopoyética, lo cual es una gran ventaja sobre todo en aquellos contextos con limitaciones para la monitorización. (38,39)

## 7. Capítulo 2: Presente

Tras los años de incesantes investigaciones se tiene mucha información sobre el VIH, sin embargo, todavía no hay una vacuna. Esto se debe a sus particularidades, el VIH pertenece a la familia de los retrovirus y dentro de la misma a la subfamilia de los lentivirus. El prefijo *lenti* hace referencia a la capacidad de estos virus para producir infecciones persistentes en el tiempo y con largos periodos de incubación. Se trata de retrovirus exógenos no oncogénicos. Que normalmente infectan células del sistema inmune (macrófagos, células T) y provocando efectos citopáticos. (2,3)

Debido a que los principales afectados por la infección son los Linfocitos T CD4, juegan un papel clave en el transcurso de la enfermedad, sirviendo su recuento como medidor de la función inmunitaria. (40,41)

Comparado con otros virus, los lentivirus tienen un genoma de Ácido Ribonucleico (ARN) más extenso con capacidad para regular su propia expresión en la célula infectada a través de la codificación de genes esenciales. Siendo su replicación, en la mayoría de las ocasiones, tóxica para la célula conduciéndola a pérdida de sus funciones y muerte. (2,3)

La generación de variabilidad del VIH-1 se parece mucho a la del resto de retrovirus siendo la principal barrera para encontrar una cura y una vacuna. Esta variabilidad se debe a la carencia de la función correctora en las enzimas virales y celulares implicadas en la replicación, lo cual tiene como resultado altas tasas de error, generando numerosas de variantes.(2,3,6,42)



Otro de los retos que presenta el virus a la hora de encontrar la vacuna son los reservorios latentes. Un reservorio de VIH latente es un grupo de inmunocitos que están infectados por ese virus, pero que no producen activamente nuevas copias de este.(11,43)

Los medicamentos actúan evitando que el virus se multiplique y aumente la CVP, pero como las células infectadas en un reservorio latente no producen nuevas copias del virus, los antirretrovirales no hacen nada contra ellas. Sin embargo, esto no implica que, si se dejan de tomar los antirretrovirales, la CVP aumente ya que, en cualquier momento, las células del reservorio de virus latente pueden activarse de nuevo y comenzar a producir más copias del virus.(11)

De este modo, numerosas líneas de investigación se encuentran trabajando para conseguir una erradicación de estos reservorios con el fin de llegar a la “cura funcional” tan deseada. (44)

En septiembre de 2015, la Asamblea General de las Naciones Unidas aprobó la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible dentro de la cual se encontraba el ambicioso objetivo de erradicar la epidemia de SIDA para 2030, lo cual lo asumió también la comunidad internacional. (45)

Con esto se plantearon unos beneficios enormes como evitar: 28 millones de infecciones entre 2015 y 2030; casi 6 millones de infecciones en niños para 2030 y 21 millones de muertes relacionadas con el SIDA entre 2015 y 2030 además de un ahorro asociado en el coste adicional para el tratamiento de la infección de US\$ 24.000 millones.(45)

Para lograr un objetivo tan ambicioso, complejo y exigente, se fijaron una serie de objetivos que se deberían cumplir llegado 2020 y se estableció el conocido “Objetivo 90-90-90”, en el cual se fijan las siguientes metas:

- El 90 % de las personas infectadas por el VIH conozcan su estado serológico (90% diagnosticados)
- El 90 % de las personas a las que se les ha diagnosticado VIH reciban tratamiento con TAR (90% en tratamiento del VIH)
- El 90 % de las personas infectadas por el VIH y que están en tratamiento logren la reducción de la CVP hasta la supresión viral (90% suprimido)(10,45)

Otros de los objetivos más ambiciosos son la reducción de las muertes relacionadas con el VIH en todo el mundo por debajo de las 500.000, la reducción de las nuevas infecciones también por debajo de 500.000 en adultos y a cero en lactantes. Así como eliminar la legislación, las políticas y las actitudes que promuevan la discriminación y estigmatización de las personas con VIH, en todos los ámbitos. (45,46)

Uno de los estudios más importantes de los últimos años es el estudio PARTNER en el cual participaron parejas serodiscordantes, las cuales mantuvieron relaciones sexuales sin preservativo y sin utilizar PrEP ni PEP, pero los seropositivos estaban siendo tratados con la TARGA. Este estudio probó que si la CVP es indetectable (<200copias/ml), la tasa de transmisión estimada es cero.(47,48)

El estudio PARTNER 1 fue publicado en 2016 en el cual se obtuvieron los datos de 888 parejas (548 heterosexuales y 340 homosexuales) y en 2018 se publicó el PARTNER 2 con los datos de otras 477 parejas, esta vez solo homosexuales. Los resultados del PARTNER 2 reafirmaron los resultados de su predecesor. Finalmente, en 2019, The Lancet publicó los resultados finales sentenciando que U=U (*Undetectable equals Untransmittable*) o, en castellano, I=I (Indetectable=Intransmisible).(48,49)

A pesar de los resultados tan positivos obtenidos, hay que tener en cuenta que U=U sólo es fácil de aplicar cuando las personas seropositivas tienen acceso a pruebas, a un tratamiento eficaz, a un control de la carga viral a niveles inferiores a 200 copias/ml y apoyo para alcanzar y mantener

la supresión viral. Sin embargo, esto es complicado de conseguir incluso en los países con las rentas más altas. Según el HIV Care Continuum en los EE.UU. indicó que de 1 millón de personas que viven con el VIH en 2016, el 86% fueron diagnosticadas, un 64% recibieron tratamiento, pero sólo el 53% fueron suprimidas virológicamente.(50) Esto indica la necesidad de promover el acceso a las TAR y fomentar la adherencia al tratamiento. (48)

Actualmente se realizan pruebas rápidas para detectar el VIH en atención primaria, farmacias y asociaciones locales. En algunos lugares se están comenzando a introducir las autopruebas que permiten a los usuarios realizar el test en la intimidad y conocer ellos el resultado. Tanto las pruebas rápidas, cuyo resultado se conoce a los 20 minutos, como las auto pruebas necesitan una confirmación de laboratorio, comenzando entonces con el algoritmo del Anexo 2. (40)

Para realizar el diagnóstico de infección por VIH se debe detectar la presencia de anticuerpos específicos contra el mismo.(20) Mientras que el diagnóstico de SIDA, se realiza a través del recuento de linfocitos CD4 siendo positivo si es inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. (22)

Una vez establecido el diagnóstico se pasa al comienzo de la TAR el cual ha sido marcado por diversos estudios. Uno con gran relevancia es el START (Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment), el cual muestra un aumento significativo en la calidad de vida de las personas infectadas si comienzan a tomar la TAR de forma temprana.(51,52)

Este estudio fue publicado en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) celebrada en Boston en 2016. En el estudio participaron 4.685 hombres y mujeres seropositivos y que nunca habían tomado TAR pero que presentaban un buen estado de salud general. A un grupo, se les comenzó a dar la TAR cuando el recuento de linfocitos CD4 era de 500 células/mm<sup>3</sup>, mientras que al otro grupo, se esperó a que descendiese hasta 300 células/mm<sup>3</sup>. Tras esto, se demostró que aquellos pacientes que comenzaron antes con la TAR obtuvieron mejores resultados clínicos que aquellos que lo hicieron más tarde. La aparición de complicaciones graves relacionadas con el VIH en el grupo que inició el tratamiento de forma inmediata fue un 72% menor, en concreto la tuberculosis y los tumores fueron los más reducidos. Además, se apreció una reducción del riesgo de enfermedades graves no asociadas al SIDA. (43,51,52)

Numerosos ensayos clínicos apoyan esto y puede tener implicaciones en la salud pública ya que se consigue una supresión viral y un control virológico, logrando así, una reducción en la transmisibilidad. Un estudio comparativo realizado en Estados Unidos mostró una eficacia elevada (91% a las 24 semanas) sin discontinuidades por fracaso. En el participaron 109 pacientes que iniciaron TAR con Durunavir (DRV)/ Emtricitabina (FTC)/ Tenofovir Alafenamida (TAF) en los primeros 14 días tras el diagnóstico, antes de disponer de las determinaciones basales de laboratorio.(43)

Aunque estos resultados son muy positivos, la implementación es complicada ya que requiere coordinación entre los centros donde se realiza el diagnóstico (urgencias, atención primaria, centros de ITS, farmacias, etc), y las unidades de seguimiento de pacientes con infección por VIH. (43)

Según el “Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”, las combinaciones de inicio son, por una parte pautas triples que deben incluir dos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósido (ITIAN) asociados a un Inhibidor de la Integrasa (INI), a un ITINN, o a un IP/p; por otra, una pauta doble, siendo la única recomendable, en el momento actual, la combinación de un ITIAN (Lamivudina) y un INI (Dolutegravir). Con estas combinaciones se consigue una CVP inferior a 50 copias/ml en más del 85% de los casos a las 48 semanas.(43)

El objetivo es lograr suprimir la replicación viral y alcanzar una CVP indetectable. Esto actualmente es considerado cuando es menor de 50 copias/ml. El TAR puede cambiarse, aunque sea efectivo, para ajustarse a las características personales del paciente. Algunos de los motivos

por los que se cambia un TAR eficaz son los siguientes: toxicidad, intolerabilidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o de dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR.(43)

En ocasiones, se producen “blips”, aumentos en la CVP entre 50 copias/ml y 1.000 copias/ml con valores posteriores inferiores a 50 copias/ml. Esto requiere más monitorización ya que está asociado a un mayor riesgo de Fracaso Viroológico (FV) o Mutaciones de Resistencia (MR). Otra forma de comprobar el buen funcionamiento de la TAR es el recuento de linfocitos. (43)

La TAR puede fracasar por dos motivos, un fracaso virológico, si las copias/ml son mayores a 50; o inmunológico, si a pesar de mantener buenos niveles de CVP, los CD4 no superan las 200 células/ $\mu$ L. En el caso de darse un fracaso inmunológico, no se recomienda cambiar la TAR excepto si se está utilizando AZT o TDF+DDL, pero ya es muy poco común su uso.(43)

Desde la comercialización del primer antirretroviral, el AZT, hace 33 años, se han llevado a cabo numerosas investigaciones con el fin de hacer más seguros los fármacos y desarrollar TAR de manera más efectiva y con los menores efectos adversos posibles. Cuando se comercializaron las terapias en un solo comprimido se redujeron en gran medida estos efectos adversos, pero aun así, ninguno está exento.(43)

Según los últimos datos aportados por la OMS, en 2018 había aproximadamente 37,9 millones de personas infectadas por VIH y desde 1981 se han contabilizado un total de 32 millones de muertes. (1,53)

A finales de 2018, se estima que el 79% de las personas con el VIH conocían su estado serológico; que 23,3 millones de personas infectadas con el VIH (el 62% del total) estaban en recibiendo TAR y que la supresión del virus se había logrado en el 53.(1,40)

Gracias a los esfuerzos de los países, organismos internacionales y organizaciones locales entre 2000 y 2018, las nuevas infecciones por el VIH se redujeron en un 37%, las muertes relacionadas con el VIH en un 45% y se salvaron 13,6 millones de vidas gracias al TAR. Además, un 62% de los adultos y el 54% de los niños infectados con el VIH en países de ingresos bajos y medios estaban recibiendo TAR de por vida. Y la cifra de mujeres embarazadas recibiendo TAR ascendió al 82%.(40)

A nivel mundial, entre 2010 y 2018, las nuevas infecciones por VIH entre las mujeres de 15 a 24 años se redujeron en un 25%. Esta es una buena noticia, pero aun así, cada semana 6.000 adolescentes y mujeres jóvenes se infectan con el VIH.(53)

A pesar de todos los avances logrados, en 2018 murieron 770.000 personas por causas relacionadas con el VIH y se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones. Por este motivo el VIH no es algo pasado, sino que está muy presente y se continúa luchando contra él.(40)

África es, sin ninguna duda, el continente más afectado, y en concreto África Subsahariana. Allí viven 25.6 millones de personas infectadas y se produjeron un número aproximado de 800.000 [620.000–1.000.000] nuevas infecciones, lo que supone en torno al 61% del total en 2018. Y 310.000 [230.000-400.000] muertes relacionadas con el SIDA, lo cual supuso una disminución del 44% desde 2010. Los datos muestran que el problema es muy grave pero también muestran los resultados de todo el trabajo realizado y numerosos proyectos se están llevando a cabo para reducir la incidencia y facilitar los tratamientos.(53)

La situación en España es similar, tanto la mortalidad como la incidencia se han reducido mucho. Desde 1981 hasta 2017 se han registrado un total de 59.102 defunciones. El pico tuvo lugar en 1995, con 5.857 muertes, desde entonces hasta 1998 la bajada fue de forma muy significativa (descenso del 68%) y desde 1999 el descenso ha sido más paulatino. Con respecto al año anterior, en 2017 la cifra de fallecimientos se redujo un 11,2% siendo 442. Y, en 2018, se registraron 2.300 diagnósticos nuevos de infección por el VIH y 468 casos de SIDA. (22) (5)

El 83,1% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2018 fueron de transmisión sexual. La transmisión en HSH continuó siendo la más frecuente, 56,4%, seguida de la transmisión heterosexual, que supuso un 26,7%, y la ocurrida en UDVP, que sumó un 3,2%. Esto indica el camino que siguen las campañas y dónde se debe incidir más a la hora de prevenir las nuevas infecciones.(22)

Según los últimos datos publicados por ONUSIDA en 2019 podemos comprobar que en muchos países se han alcanzado los objetivos y, aunque en otros todavía quede mucho camino por recorrer, el camino parece ser el adecuado.

Esto no sería posible si el objetivo 90-90-90 no se hubiese planteado desde un enfoque basado en los derechos humanos, rechazando la coerción y la estigmatización, lo cual es esencial para alcanzar el éxito. Ya que, en muchas ocasiones, son los estigmas asociados a esta infección y la discriminación los que alejan a la población de realizarse los test o de tomar los tratamientos y las medidas necesarias.(10)

Respecto al objetivo 90-90-90, en España se ha logrado alcanzar 86-93-90, el 86% de las personas infectadas conocen su estado serológico, el 93% de los diagnosticados está siendo tratado con TAR y el 90% de los que están en tratamiento tiene una CVP indetectable. La media entre Europa y América del Norte se encuentra en 88-90-81, en África Subsahariana se ha logrado alcanzar 85-89-87, en el Sudeste Asiático se encuentran en 68-78-91 y en América del Sur son 80-78-89.(53)

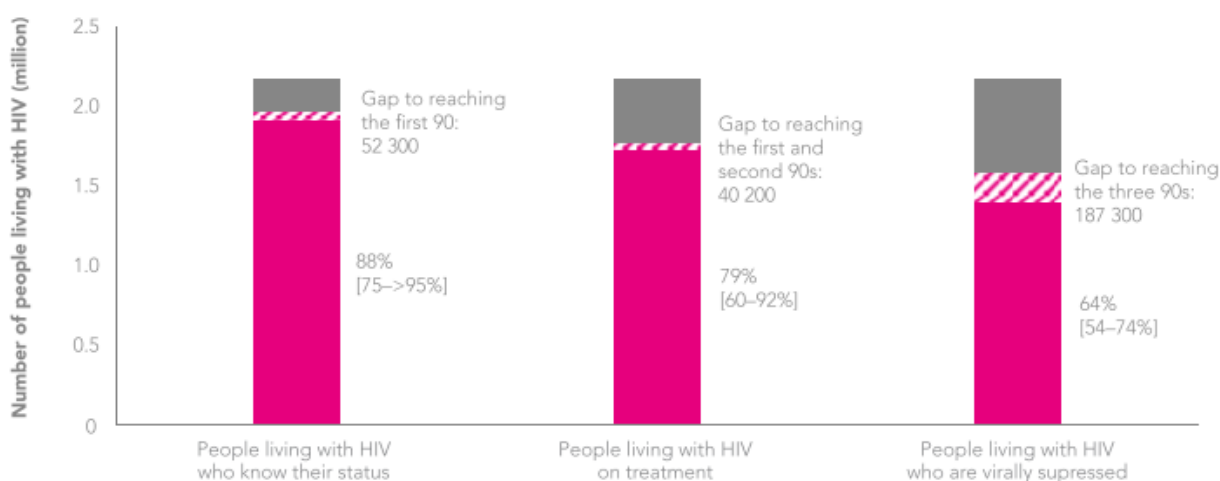


Figura 4: Cascada de pruebas y tratamiento del VIH, Europa occidental y central y América del Norte, 2018 (53)

Fuente: UNAIDS special analysis, 2019

Los niveles de estigmatización de las personas que viven con el VIH siguen siendo elevados, para medirlo se utilizan dos preguntas sencillas: ¿evitarían comprar verduras a un vendedor que viviera con el VIH?; ¿no se debería permitir que los niños que viven con el VIH fueran a la escuela con otros niños? En Etiopía las respuestas de la población mostraron que el 50% actuaría acorde con la primera pregunta y un 42% respecto a la segunda. En otros países, entre el 6% y el 31% de los participantes en la encuesta informaron de esas actitudes estigmatizantes. En Afganistán, el 60% afirmó que tendría la misma actitud respecto a la tienda mientras que en otros países, como Tailandia, tras muchos esfuerzos se consiguieron unas respuestas del 20 y 10%.(53)

En septiembre de 2019, España al igual que ya habían hecho otros países, tomó una de las últimas medidas en la prevención del VIH, aprobó la financiación de la PrEP por parte del Sistema Nacional de Salud (SNS) para todas las personas con un riesgo alto de infección. Dentro de este grupo se encuentran HSH y personas transexuales que cumplan al menos dos de los siguientes criterios de alto riesgo en el último año: 10 parejas sexuales, práctica de “chem-sex” (uso de

drogas relacionadas con el sexo sin protección), sexo anal sin protección, padecer una ETS bacteriana y la administración de PEP en varias ocasiones. Además, pueden ser susceptibles de la indicación de la PrEP los UDVP que comparten objetos de inyección, personas expuestas a relaciones sexuales sin protección y/o con un elevado número de parejas sexuales en desconocimiento de su estado serológico o que provienen de países donde la prevalencia es muy elevada. (54)

Hasta la fecha, se han producido dos curaciones, el primer caso, conocido como “paciente Berlín” que se sometió en 2008 a dos trasplantes alogénicos de células madre hematopoyéticas y lleva desde entonces sin TAR y solo se encuentran rastros de material genético viral, ninguno de los cuales se puede replicar.(31,32)

El segundo caso, conocido como “paciente Londres”, es muy similar a su predecesor. En 2003 fue diagnosticado por infección de VIH y en 2012 de Linfoma de Hodgkin. El tratamiento y su posterior estudio fue llevado a cabo por Ravindra Gupta de la Universidad de Cambridge y un equipo internacional conformado por científicos de los Países Bajos, España y el Reino Unido. Tras tratarlo con quimioterapia y frente a su inefectividad, se sometió a un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos utilizando células de un donante CCR5  $\Delta 32/\Delta 32$ . En este caso se mantuvo la TAR durante 16 meses.(31,55)

Estos resultados fueron presentados en la CROI de 2019, donde los autores subrayaron que esto sólo puede confirmarse con un seguimiento más largo, a pesar de que sugiere ser el segundo caso de remisión de VIH. Tras abandonar la TAR, se ha confirmado en la última revisión, el 4 de marzo de 2020, que el paciente se ha mantenido 30 meses con una CVP indetectable apuntando claramente a una posible remisión. (55,56)

En esta misma conferencia fue presentado el caso de un paciente de Dusseldorf el cual fue tratado con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de un donante que era homocigótico para CCR5 Delta-32 tras una recidiva de Leucemia Aguda Mieloblástica. Tras el trasplante no se retiró la TAR y permaneció con la CVP indetectable durante 5 años y medio. Posteriormente, después de las discusiones sobre los riesgos y con el consentimiento informado del paciente, se suspendió la TAR en noviembre de 2018 y el VIH ha permanecido indetectable en el plasma durante 14 meses, lo que indica que puede ser el tercer caso de curación. (55)

A pesar de que estos casos son muy esperanzadores, también son muy concretos, se habían desarrollado enfermedades muy graves y se realizaron intervenciones arriesgadas y agresivas en las que el riesgo es muy elevado. La cura a través de un trasplante de médula no es viable para toda la población con VIH, por eso la comunidad científica continúa evidenciando la necesidad de invertir en investigación para desarrollar una cura que se adapte a la población general y que permita actuar prematuramente, además de seguir buscando una vacuna que evite los nuevos casos.(57)

Algo que no se consiguió en 2019 fue la aprobación del antirretroviral inyectable de administración mensual Cabenuva<sup>TM</sup> (cabotegravir/rilpivirina). La FDA declinó su aprobación a pesar de que los resultados clínicos en los ensayos fueron favorables. Tal y como se presentó en la CROI 2019, la combinación de ambos fármacos mantuvo la CVP indetectable en los estudios realizados. Se realizaron 2 estudios, uno con pacientes que ya se encontraban con TAR denominado ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression) y otro en el cual su primer tratamiento era el inyectable al que se denominó FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen).(58)

En el ATLAS se incluyeron a 616 personas que ya se encontraban con TAR y se cambió a la pauta de dos inyecciones, una de cabotegravir y otra de rilpivirina, cada mes. En este estudio el 92 % de los participantes mantuvieron la supresión viral. Por otra parte, el FLAIR contó con 556 participantes que empezaban con la terapia. Tras un tratamiento inicial con dolutegravir/abacavir/lamivudina (Triumeq<sup>®</sup>) durante 20 semanas, un grupo continuó con ello

y otro comenzó con la formulación inyectable de cabotegravir/rilpivirina. En el grupo de la formulación inyectable alcanzaron la supresión viral el 93,6% de los pacientes. (58)

A pesar de estos buenos resultados la FDA no aprobó el fármaco debido a aspectos químicos y controles de fabricación. Esto podría subsanarse mediante ligeras modificaciones en el proceso de producción para cumplir con las exigencias de la FDA. O tener una solución más complicada en el caso de que se tratase de motivos farmacocinéticos como la eliminación del cabotegravir. A pesar de esto, la aprobación de la Cabenuva<sup>TM</sup> es una cuestión de tiempo.(59)

Pese a los esfuerzos de los investigadores e investigadoras de todo el mundo, el hallazgo de una vacuna efectiva se resiste, aunque cada vez está más cerca. En 2019 se aprobó la vacuna contra el ébola, una vacuna "mosaico", y se están realizando estudios con una muy similar para el VIH. En octubre de 2019 *Janssen Vaccines & Prevention* comenzó el estudio Mosaico. Se trata de un estudio en fase 3 en el cual participan 3.800 HSH y transexuales voluntarios en 56 hospitales en América del Norte, del Sur y Europa. Y este no es el único estudio realizado con estas vacunas mosaico, el primero, conocido como Imbokodo, de fase 2, en el que han participado a 2.637 mujeres en Sudáfrica, Mozambique, Zambia, Zimbabwe y Malawi. Además de estos, hay otro estudio que se encuentra en curso en Sudáfrica con una vacuna similar, denominada HVTN 702.(60)

La diferencia que tienen las vacunas tipo mosaico es su capacidad de combatir la variabilidad genética que presenta el VIH. El objetivo de la vacuna mosaico es conseguir lo que *Janssen Vaccines & Prevention* se refiere como una "vacuna global".(60)

La compañía es muy optimista sobre ambos estudios ya que se están repitiendo los datos que funcionaron tanto en un estudio previo en primates no humanos como en uno más reducido y simple en humanos.(60)

El 2019 ha sido un año de grandes avances y también de nuevos retos. El aumento de la esperanza de vida de las personas con VIH plantea un nuevo reto sobre cómo es el envejecimiento en estas personas. Desde el punto de vista clínico, presentan más probabilidades de padecer Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), patologías psiquiátricas, enfermedades de tipo osteoarticular, haber padecido cáncer, depresión, ansiedad, soledad y de padecer cuatro o más comorbilidades.(61)

En este último año, los avances han sido numerosos y muy importantes, de los cuales se pueden destacar el afianzamiento del I=I (Indetectable=Intrasmisible), vital para favorecer la adherencia al tratamiento y reducir el impacto psicológico, así como el estigma asociado y, por otra parte, el desarrollo de la terapia IM de liberación prolongada que, a pesar de no haber conseguido su aprobación, los datos clínicos indican que está muy cerca.(61)

Los avances en la investigación de la cura han sido también numerosos y plantean conceptos muy interesantes sobre los que se realizarán más ensayos y proyectos como los basados en la técnica de edición genética CRISPR Cas 9.(61)

En cuanto a prevención, en España, la financiación de la PrEP ha sido un hito y marcará grandes diferencias, como ya ha demostrado en numerosos países.

Todos estos logros se van sumando a los ya existentes, y plasman sus resultados en el objetivo 90-90-90, el cual se ha alcanzado en muchos países, aunque sigue existiendo una brecha considerable entre las diversas áreas geográficas.(61)



## 8. Capítulo 3: Futuro

Después de 40 años en la lucha contra el VIH, los retos y los problemas asociados han experimentado grandes variaciones. Gracias a la investigación, a los avances logrados con los tratamientos y al esfuerzo por hacerlos accesibles, se ha conseguido que la infección por VIH pase de provocar una enfermedad que otorgaba una esperanza de vida muy escasa, a ser una infección crónica en la mayoría de los casos. Esto genera nuevos retos para el futuro como asegurar una calidad de vida a los pacientes, favoreciendo su buen envejecimiento y reduciendo las comorbilidades. Para ello, se continúa investigando con el fin de mejorar la medicación y hacer frente a los nuevos problemas generados por la cronificación, tanto de la infección como de los tratamientos. Además, se continúa con la búsqueda de una vacuna y de una cura para las que siguen apareciendo grandes dificultades. (61)

Un estudio presentado en la CROI 2020 muestra que si se comienza rápidamente con la TAR, la infección por VIH no alteraría la esperanza de vida de los pacientes. El estudio comenzó en el año 2000, se llevó a cabo en Estados Unidos y participaron 39.000 personas, el 88% hombres. Debido a la inequidad en el acceso a los cuidados sanitarios, se escogieron personas con el mismo tipo de seguro médico. Solo un 18% de los participantes habían comenzado con la TAR antes de entrar en el estudio y únicamente el 29% tenían un recuento de CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup> al empezar el tratamiento. (62)

En el estudio se demostró que la esperanza de vida de una persona con VIH en el año 2000 era de 22 años menor que la de una seronegativa. Mientras que en 2016 esta diferencia se redujo a escasos 9 años. Finalmente se calculó que una persona de 21 años con VIH viviría hasta los 77 años aproximadamente y una de su misma edad sin el VIH lo haría hasta los 86. Pero no solo se observó esto, también se estimó que, si comenzaban el TAR con un recuento de CD4 superior a las 500 células/mm<sup>3</sup>, la esperanza de vida alcanzaría los 87 años, por encima de las personas seronegativas. Esto lo atribuyen al mayor control analítico y al seguimiento, lo cual permite diagnosticar antes otras patologías como diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia, por ejemplo. (62)

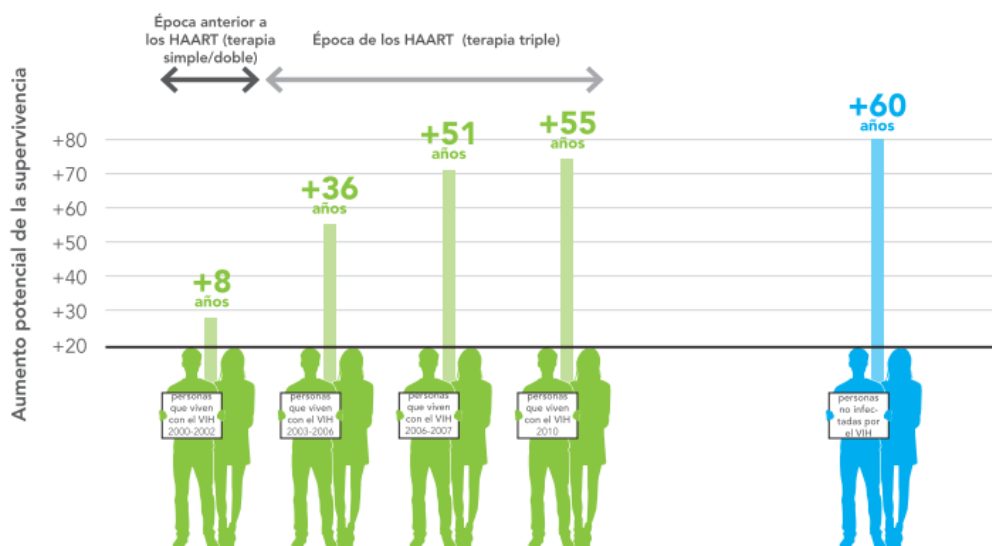


Figura 3: Repercusión estimada del tratamiento del VIH en la supervivencia de una persona de 20 años que vive con el VIH en un entorno de ingresos altos (10)

Fuente: Samji H et al., PLoS ONE, 2013.

Sin embargo, un aumento en la longevidad de los pacientes no ha supuesto un aumento en su calidad de vida ni una reducción en las comorbilidades. Las personas con VIH presentan comorbilidades sustancialmente antes que aquellas con no lo tienen. Una persona de 21 años con VIH se estima que vivirá sin comorbilidades hasta los 36 años, mientras que una de su misma edad sin VIH tardará 16 años más, a los 52. (62)

Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer son las que menos diferencia presentan, entorno a los 8 o 9 años, mientras que la enfermedad hepática aparece 24 años antes, la renal 17 y la pulmonar 16. A diferencia de la esperanza de vida, la aparición temprana de comorbilidades no se ha visto afectada en gran medida por el momento de inicio de la TAR, siendo similar en aquellos que la comenzaron con el recuento de CD4 superior a 500 células/mm<sup>3</sup> que los que lo hicieron con un recuento inferior. (62)

En Europa se estima que casi el 50% de las personas con VIH son mayores de 50 años, unos fueron diagnosticados durante la era de la TARGA, pero muchos otros, son los conocidos como “supervivientes a largo plazo”, esto hace referencia a las personas que contrajeron la infección antes de 1996, durante los primeros años de la epidemia. Un estudio realizado en España mostró que aproximadamente la mitad de las personas mayores con VIH son “supervivientes a largo plazo”. Las diferencias entre estos pacientes y aquellos que fueron diagnosticados más adelante, después del 1997, pero sobre todo, a partir del 2000, ha quedado plasmada en diversos estudios. Estos “supervivientes a largo plazo” presentan una mayor probabilidad de tener EPOC, depresión, patologías psiquiátricas, enfermedades de tipo osteoarticular y de haber tenido cáncer en el pasado. (61–63)

Además del año en el que fueron diagnosticados, otra variable que ha resultado ser clave en la calidad de vida de las personas infectadas son sus ingresos y su posición socioeconómica. Las personas mayores con VIH e ingresos más bajos presentan una menor probabilidad de tener relaciones sociales satisfactorias o de ser resilientes. Sumado al aumento del riesgo de padecer depresión, soledad, ansiedad y cuatro o más comorbilidades. (61)

Lo que nos muestran los estudios es un cambio en el enfoque de la infección por VIH, el paso de una infección que desarrollaba una enfermedad con una mortalidad muy elevada a los pocos años, a una infección que se trata de forma crónica, sin afectar a la esperanza de vida de los pacientes. Esto presenta el reto de garantizar una calidad de vida óptima a estas personas.

Siguiendo con los objetivos fijados por ONUSIDA en el 2015, la meta es poner fin a la epidemia como amenaza para la salud pública para el año 2030 garantizando una vida saludable y promoviendo el bienestar para todas las personas. Esto se logrará al alcanzar el objetivo 95-95-95. Con lo que se evitarían 8 millones de nuevas infecciones por el VIH, así como 21 millones de muertes relacionadas con el SIDA. (10)

Para medir los progresos alcanzados y la situación en torno al objetivo, se utiliza como indicador principal el seguimiento de las nuevas infecciones por VIH. Y para lograrlo ONUSIDA tratará de cooperar y trabajar en colaboración con organismos y países fomentando las relaciones entre los mismos con el fin de avanzar todos en la misma dirección; para lo cual, serán necesarias grandes inversiones en las zonas más afectadas, y en aquellas con menos recursos, financiación para los proyectos así como para la investigación. (10,45)

El camino a seguir es el marcado en el objetivo 90-90-90 y en la lucha contra el VIH hasta el día de hoy, pero para 2030 es necesario un plan de acción sin precedentes que amplíe el TAR de inicio, para anticipar la respuesta al avance de la epidemia. Atajando los retos existentes y planteando soluciones para los que van surgiendo, sin olvidar que todas las inversiones repercutirán en un ahorro futuro. (10,45)



Con el fin de lograr estos objetivos, la comunidad científica continúa investigando para optimizar los tratamientos y conseguir el desarrollo de una cura y una vacuna.

Uno de los avances que marcará el futuro más próximo es la terapia intramuscular de liberación prolongada. Canadá aprobó el 20 de marzo de 2020 la administración mensual inyectable de cabotegravir/rilpivirina (Cabenuva™). Se cree que la aprobación por parte de las autoridades canadienses actuará como “gatillo” y que otros países seguirán su ejemplo, ya que disipa muchas de las dudas que surgieron tras la negativa por parte de la FDA.(64)

Para aquellas personas que comiencen con el tratamiento, se ha aprobado también la administración diaria de cabotegravir (Vocabria TM) por vía oral, junto con rilpivirina (Edurant®) con el fin de comprobar que no existan reacciones a corto plazo. Este tratamiento se continuará durante un mes y, posteriormente, se introducirá la Cavenuva™. Al ser de administración intramuscular, debe realizarlo personal de enfermería. También estará disponible para aquellas personas que ya se encuentren con una TAR y su CVP sea indetectable.(64)

La investigación para luchar contra el VIH está basada en tres grandes preceptos, encontrar donde y como se esconde, es decir, los reservorios latentes de VIH, fortalecer el sistema inmune contra el virus e introducir nuevas células capaces de eliminar el virus. Los diferentes métodos que se están utilizando para encontrar la cura fueron expuestos en la CROI 2020.

Una de las vías a través de las cuales se está avanzando es la terapia genética, utilizando la técnicas de Zinc Finger Nuclease o CRISPR-Cas9, la cual permite la edición genética eliminando o insertando secuencias de genes en las células.(65)

Estas técnicas comenzaron a cobrar importancia con los dos primeros casos de curación. Ambos fueron sometidos a trasplantes de médula ósea cuyos donantes portaban una mutación en los CD4, no presentaban el correceptor CCR5, el cual es el más utilizado por el VIH para infectar las células. Tras observar esto, se comenzó a investigar sobre la posibilidad de, mediante la modificación genética, obtener CD4 que no presentaran el receptor CCR5 y fueran resistentes al VIH, con el fin de trasplantarlos a los pacientes. (65,66)

Pero no solo se está estudiando la viabilidad de estos procedimientos, sino que, a través de las mismas técnicas, se consiguen desarrollar las células T receptoras de antígenos quiméricos (o células CAR). Éstas son células T que no responden al VIH, pero de este modo se muestran los receptores capaces de reconocer al VIH. El objetivo es crear una población de células “hiperreactivas” al VIH que desarrollen una reacción distinta a la que se produciría de forma natural antes de que el virus logre sobrepasar la respuesta inmunológica natural.(65,66)

Sin embargo, la principal limitación que se les presenta a los investigadores es la cantidad de CD4 que pueden modificar y, una vez trasfundidas al paciente, su capacidad para persistir y proliferar. En los experimentos realizados, se consiguen un promedio de 10 billones de CD4 que no presentan el receptor CCR5, pero en nuestro cuerpo hay un total de 500 billones, es decir, tan solo se consigue que un 2% de las células no presenten el receptor. (66)

En septiembre de 2019, se presentó el caso de un paciente diagnosticado con leucemia linfoblástica aguda e infección por VIH, al que se le trasplantaron de células madre modificadas genéticamente. Se consiguió curar la leucemia y el VIH continuó sin ser capaz de infectar las células modificadas, pero debido a la limitación de la cuantía, a pesar de que el trasplante arraigó bien, no fue posible evitar el rebote virológico tras la interrupción de la TAR. (67)

Otra de las líneas a través de la cual se está investigando para lograr alcanzar la cura es la combinación de anticuerpos, estimulantes inmunitarios y vacunas. A través del fármaco inmunoestimulante (Vesatolimod) se sacaría al VIH de sus reservorios celulares, mediante un anticuerpo ampliamente neutralizante se eliminaría la mayor cantidad posible de virus, y gracias a la vacuna, el sistema inmunitario sería capaz de eliminar cualquier virus reproducido por las células infectadas residuales.(65)

Usando este concepto, se están realizando diversos estudios. Uno de ellos cuenta con 51 monos infectados previamente con Virus de la Inmunodeficiencia Humana-Símica (VISH), un virus artificial híbrido. A 15 de ellos se les administró placebo, 12 recibieron Vesatolimod y la combinación de anticuerpos PGT121, 12 recibieron Vesatolimod y la vacuna ad26/MVA y 12 fueron receptores de los tres tratamientos. Cuando se celebró la CROI habían pasado 12 semanas y solo se tenían los datos de 10 de los 12 monos que recibieron los 3 tratamientos; 4 no presentaron ningún rebote en la CVP y dos volvieron a presentar una CVP indetectable a la semana 6; 6 de los 10 presentaban una CVP indetectable en la semana 12. Por otro lado, 4 monos sufrieron un rebote en la CVP y no lograron controlarla, en la semana 12 la media se situaba en torno a las 1.000 copias/ml.(65)

Otra estrategia que se ha presentado en la CROI 2020, es la combinación de la técnica de edición genética CRISPR-Cas9 y la Terapia Antirretroviral de Liberación Lenta Efectiva y Acción Prolongada (LASER ART, por sus siglas en inglés). Esta estrategia ha sido probada en un estudio con ratones a los que se ha sustituido su sistema inmune por uno humano, denominados ratones "humanizados". En este estudio, un tercio de los ratones que recibieron ambas terapias consiguieron eliminar por completo el VIH de los reservorios, logrando así su curación.(68,69)

La técnica CRISPR-Cas9, es la que más resultados está dando en los últimos años a la hora de eliminar los reservorios latentes de VIH y ésta es su función en este estudio. Mientras que la LASER ART, se basa en la modificación de algunos ART (dolutegravir, lamivudina, abacavir y rilpivirina) y su posterior integración en nanocristales, los cuales se alojan en las células y liberan el fármaco de forma gradual.(68,69)

Según los autores, la combinación de ambas técnicas debe ser secuencial, permitiendo que LASER ART controle la replicación del virus y la posible creación de nuevos reservorios, mientras CRISPR-Cas9 elimina los reservorios ya establecidos.(68,69)

Estas son líneas de investigación que han sido presentadas respecto a la cura en la CROI 2020, son las que cuentan con mayor proyección en el futuro y con las cuales los científicos se muestran más optimistas.

En la CROI 2020 también ha habido decepciones, en cuanto a la investigación de la vacuna. El estudio que se estaba llevando a cabo con la vacuna HVTN 702 en Sudáfrica ha sido paralizado antes de tiempo debido a su ineffectividad. Este estudio contaba con 5.404 participantes pero tras 18 meses, el número de infectados en el grupo al que se administró placebo era de 130 y en el de los vacunados era de 137. (70)

Sin embargo, otros estudios continúan en marcha, aportando esperanza. Un ejemplo de ello, es la fase 3 del estudio con la vacuna RV144 en Tailandia, en el cual, tras la administración de ALVAC-HIV (vCP1521) y de AIDSVAX B/E durante 6 meses, se ha conseguido prevenir la adquisición del VIH en un 31% de los casos.(71)

Tras las últimas investigaciones y las perspectivas creadas con sus resultados, la comunidad científica se muestra optimista en cuanto al futuro de esta pandemia, la cual lleva asolando a la humanidad desde sus orígenes.

## 9. Conclusiones

El VIH ha protagonizado una de las pandemias más importantes de la historia reciente, causando un total de 37,9 millones de infecciones desde 1981 y 32 millones de muertes. Durante los primeros años, no se conocía cómo actuaba el virus, cómo se transmitía o cómo se debía tratar. Al no haber tratamiento, los pacientes desarrollaban SIDA muy rápido y la esperanza de vida era de apenas 8 años. Además, el apoyo social era inexistente y los pacientes sufrían una estigmatización y una discriminación muy fuertes. A pesar de conseguir descifrar el virus y comenzar a desarrollar los primeros fármacos en 1987, los 90 fue una década trágica en la que se alcanzó el pico de infecciones y de muertes. Gracias a la incesante investigación, el desarrollo de los fármacos y tras muchas campañas, esfuerzo y colaboración, se ha conseguido una reducción del número de nuevas infecciones y de muertes, que la esperanza de vida aumente hasta convertirse prácticamente en una enfermedad crónica y que tanto la estigmatización como la discriminación se reduzcan en gran medida. Sin embargo, la disparidad entre las diferentes zonas del mundo continúa siendo muy grande y queda mucho camino por recorrer. Se están llevando a cabo estudios y pruebas de concepto que combinan la edición genética (CRISPR-Cas9, ZINC) con terapias antirretrovirales y anticuerpos, lo cual se presenta como lo más esperanzador para encontrar la cura. Y por su parte, los ensayos con vacunas tipo mosaico que pretenden ser unas “vacunas globales” que luchen contra la variabilidad genética del virus.

Los primeros casos de SIDA aparecieron en 1981 pero no fue hasta 1984 cuando se estableció su relación con el VIH. En 1987, se aprobó el primer fármaco (AZT), pero pese al desarrollo de los fármacos el virus se propagó muy rápido y los años 90 fueron devastadores. Todo esto, junto con el aumento del conocimiento, el inicio de las campañas de sensibilización y prevención y la creación de organismos internacionales provocó un cambio en la población. En 1995 comenzó la era de la TARGA, que cambió por completo el rumbo de esta historia. Las nuevas infecciones comenzaron a reducirse, al igual que las muertes, se comercializaron fármacos ARV genéricos lo que permitió hacerlos llegar a más población, se comenzaron a realizar test rápidos y se desarrolló la PrEP para continuar reduciendo las nuevas infecciones. En 2008, tuvo lugar el primer caso de curación de la infección por VIH tras un trasplante de médula ósea.

Actualmente se intenta conseguir el objetivo 90-90-90 basado en aumentar los diagnósticos, los tratamientos y la supresión viral de los tratados. Para ello se está invirtiendo mucho esfuerzo y dinero con el fin de favorecer el alcance de los objetivos en las zonas más afectadas y con menos recursos. Los tratamientos continúan siendo combinaciones de diversos ARV, y gracias su mejora y al rápido diagnóstico se ha logrado aumentar la esperanza de vida. También se ha acabado de demostrar que si la carga viral es indetectable, no se puede transmitir. Además se han desarrollado pruebas con nuevas terapias como la medicación inyectable y se han conseguido otras dos curaciones, de nuevo, tras trasplantes de médula ósea.

Se pretende acabar con la pandemia para el año 2030 a través de los objetivos fijados por ONUSIDA. Para lograrlo se desarrollarán proyectos sobre todo en las zonas que más lejos se quedaron del objetivo 90-90-90 y que cuentan con recursos más limitados. Continúa la investigación, el desarrollo y la implementación de nuevas terapias, como la medicación inyectable de liberación prolongada, para la cual se espera una aprobación paulatina en diferentes países. Pero el desarrollo también implica nuevos retos y la cronificación de la infección por VIH conlleva la necesidad de asegurar la calidad de vida de estos pacientes. La cura y la vacuna continúan resistiéndose; basándose en logros alcanzados y utilizando las tecnologías más punteras, como la edición genética con CRISPR-Cas9 y ZINC, se plantean estudios muy esperanzadores respecto a la cura; mientras que las vacunas tipo mosaico son las más punteras en su ámbito.

## 10. Bibliografía

1. ONUSIDA [Internet]. Unaid.org; c2018. Hoja informativa. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida; [citado 20 en 2020]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
2. Ortego Maté MC. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad - un metaanálisis. [tesis doctoral en Internet]. Santander: Universidad de Cantabria; 2013 [citada 20 en 2020]. 181 p. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/51516/TesisMCOM.pdf>
3. Bibliographic review on hiv/ aids. Multimed. 2013;17(4):1–25. [Citado 20 en 2020] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2013/mul134r.pdf>
4. Boza Cordero R. Orígenes del VIH/SIDA. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD. 2016; 6(4):48–60. [Citado 20 en 2020] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr164g.pdf>
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; c2018. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Año 2016. Evolución 1981-2016; [citado 20 en 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/MortalidadXVIH2017.pdf>
6. Mattei S, Schur FK, Briggs JA. Retrovirus maturation - An extraordinary structural transformation. Current Opinion in Virology [Internet]. 2016;18:27–35. [Citado en 20 eb 2020] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625716300128?via%3Dihub>
7. Cordeiro N, Taroco R. Retrovirus y VIH. Temas de Bacteriología y Virología Médica del Instituto Nacional de Higiene (Uruguay) [Internet]. 2008 [citado 25 en 2020]; 26(1): 449-76. Disponible en: <http://higiene.edu.uy/bacvir/materiales/cefa/2008/retrovirus.pdf>
8. Muñoz Retana C. Medicamentos para el Tratamiento del VIH/SIDA [Internet]. México: GeoSalud; 2018 [citado 25 en 2020]. Disponible en: <https://www.geosalud.com/vih-sida/medicamentos-tratamiento-vih.html>
9. Garcia Fernandez PJ. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ante la crisis . Haciendo memoria [Internet]. Andolucia: Servicio Andaluz de Salud Junta de Andalusia; 2014 [citado 25 en 2020]. Disponible en: <http://www.evidenciasaludandalucia.es/especial/28>
10. ONUSIDA [Internet]. Unaid.org; c2018. 90-90-90 Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida; [citado 27 en 2020].. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>
11. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. [Internet]. USA; infosida.nih.gov; c2019. Visión general de la infección por el VIH; [citado 30 en 2020]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/45/vih-sida--conceptos-basicos/>
12. Lamotte Castillo JA. Infección por VIH/sida en el mundo actual. Medisan [Internet]. 2014 [citado 30 en 2020]; 18(7):993. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v18n7/san15714.pdf>

13. Berto Moran A. Abordando la prevención de la infección por VIH: "Desde la educación sexual a la PrEP". Monográfico Alicante [Internet] 2019 [citado 30 en 2020]; 7 (17): [12]. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD56196.pdf>
14. Smith J, Whiteside A. The history of AIDS exceptionalism. Journal of the International AIDS Society [Internet] 2010 [citado 31 en 2020]; 13 (47): [8]. Disponible en: <https://jiasociety.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-2652-13-47>
15. Álvarez Estévez M, Aguilera Guirao A, Reina González G, Rodríguez Martín C. Diagnóstico De La Infección Por El Vih [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014 [citado en 31 en 2020]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia6b.pdf>
16. González J. Rock Hudson: la muerte que abrió los ojos del mundo al drama del sida. BBC [Internet] 2015; [citado 3 feb 2020] Disponible en: [https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/10/151002\\_cultura\\_cine\\_hollywood\\_rock\\_hudson\\_aniversario\\_vih\\_jg](https://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/10/151002_cultura_cine_hollywood_rock_hudson_aniversario_vih_jg)
17. García Fernández B. 30 años de campañas publicitarias contra el sida: del 'Póntelo. Pónselo' al '#TransmiteRespeto'. NIUS Diario [Internet] 2019 [citado 3 feb 2020]; Disponible en: [https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/30-anos-campanas-publicitarias-sida-vih-pontelo-ponselo-transmite-respeto\\_18\\_2857320380.html](https://www.niusdiario.es/sociedad/sanidad/30-anos-campanas-publicitarias-sida-vih-pontelo-ponselo-transmite-respeto_18_2857320380.html)
18. Calcsicova [Internet]. Valencia: Coordinadora de Asociaciones de VIH y sida de la Comunidad Valenciana; 2016. HISTORIA DEL VIH Y EL SIDA [4 pantallas]. [Citado 3 feb 2020] Disponible en: <http://www.calcsicova.org/es/historia-del-vih-y-el-sida>
19. Centers for Disease Control and Prevention. USA: cdc.gov; c2016. A Timeline of HIV/AIDS [2 pantallas]. [Citado 3 feb 2020]. Disponible en: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/history/hiv-and-aids-timeline>
20. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. Enferm Infecc Microbiol Clín [Internet]. 2011 [citado 4 feb 2020]; 29(4): 297-307. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-diagnostico-laboratorio-infeccion-por-el-S0213005X10004994>
21. Córdova Villalobos JA, Ponce de León Rosales S, Valdespino JL. 25 años de SIDA en México. Logros, desaciertos y retos. Salud pública Méx [Internet] 2010[citado 4 feb 2020]; 52 (4). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342010000400018](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000400018)
22. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; c2018. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018; [citado 8 feb 2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf)
23. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. [Internet]. USA; infosida.nih.gov; c2019. Zidovudina; [citado 8 feb 2020]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/drugs/4/zidovudine/1/patient#>

24. Global information and education on HIV and AIDS [Internet]. AVERT; 2017. History of HIV and AIDS overview; [citado 8 feb 2020]. Disponible en: <https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>
25. Suárez M. Del AZT a TARGA: una breve historia del VIH y sus tratamientos [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2003 [citado 8 feb 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/lo\\_mas\\_positivo/LMP\\_25\\_atz\\_targa](http://gtt-vih.org/actualizate/lo_mas_positivo/LMP_25_atz_targa)
26. Oliva J, Trapero M. Impacto económico del VIH en la era TARGA y reflexiones de futuro. Seminario de Investigación en Economía y Salud. Universidad de Castilla-La Mancha. 2017. [Citado 8 feb 2020] [40 páginas]. Disponible en: <http://blog.uclm.es/area-fae/files/2017/10/SIES-WP-2017-01.pdf>
27. Álvarez García JL. El VIH/SIDA en España: contextos y prevención [Internet] UNED; 2017 [citado 10 feb 2020] 37p. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/DD42139.pdf>
28. U.S. Food and Drug Administration. USA: U.S. Food and Drug Administration; 2016 [citado 10 feb 2020]. HIV/AIDS Historical Time Line 1995-1999. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406203035/https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/History/ucm151079.htm>
29. World Health Organization [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 1999 [citado 10 feb 2020]. The world health report 1999 - making a difference. Disponible en: <https://www.who.int/whr/1999/en/>
30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; c2018. Mortalidad por VIH y SIDA en España. Año 2016. Evolución 1981-2016; [citado 15 feb 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/MortalidadXVIH2017.pdf>
31. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppia D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. Nature [Internet] 2019 [citado 25 feb 2020]; 568 (244–248). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1027-4>
32. Cohen J. How did the 'Berlin patient' rid himself of HIV?. Science [Internet] 2014; [citado 15 feb 2020]. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2014/09/how-did-berlin-patient-rid-himself-hiv#>
33. GeSIDA [Internet]. Madrid; c2015. Documento de consenso sobre profilaxis postexposición ocupacional y no ocupacional en relación con el VIH, VHB Y VHC en adultos y niños; [citado 20 feb 2019]. [69 pantallas]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-Profilaxispostexposicion-VIH-VHC-VHB.pdf>
34. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap : Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. Public Library of Science. [Internet] 2013 [citado 20 feb 2020]; 8 (12): [8 pag]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0081355>



35. Fernández-Montero JV, Soriano V. Profilaxis preexposición en la prevención de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc) [Internet]. 2011 oct [citado 25 feb 2019]; 137 (10):446-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775311005112?via%3Dihub>
36. GeSIDA [Internet]. Madrid; c2016. Recomendaciones sobre profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España; [citado 25 feb 2019]. [73 pantallas]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis\\_pre-exposicionVIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf)
37. Yunquera-Romero L, Asensi-Díez R, Gajardo-Álvarez M, Muñoz-Castillo I. Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital. Rev Esp Quimioter 2016 [citado 25 feb 2020]; 29 (1): [25-31]. Disponible en: <https://seq.es/abstract/abstract-2016/rev-esp-quimioter-201629125-31-2/>
38. Hernández J. Martínez F. GESIDA 2013: Una biterapia con Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina se muestra no inferior a una pauta estándar. Los resultados del estudio GARDEL revelan el potencial de este régimen en la terapia de inicio [Internet]. Barcelona: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2019. [Citado 25 feb 2020]. Disponible en: <http://www.aids-sida.org/archivos/ESTUDIO-GARDEL-2013-11-20-Biterapia.pdf>
39. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomise. The Lancet [Internet] 2014 [citado 27 feb 2020]; 14(7): [542-580]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099%2814%2970736-4/fulltext>
40. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Who.int; c2018. VIH/sida; [citado 27 feb 2020]. [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
41. Torruco García U. Infección por VIH y sida, dos mundos que se apartan. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2016 [citado 27 feb 2020]; 59(1): 36-41. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422016000100036&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422016000100036&script=sci_arttext)
42. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Diagn Biol [Internet]. 2003 [citado 27 feb 2019]; 52(1): 7-18. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-79732003000100001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732003000100001)
43. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid; c2019. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; [citado 3 mar 2020]. [133 pantallas]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf)
44. Nátz E, Lisiewicz J. Perspectivas de curación: DermaVir, una vacuna de ADN con efecto terapéutico contra el VIH/sida y desarrollada racionalmente. Actualizaciones en SIDA [Internet] 2012 [citado 3 mar 2020]; 20 (76): [38-47]. Disponible en: <https://studylib.es/doc/6416903/dermavir--una-vacuna-de-adn-con-efecto-terap%C3%A9utico-contra...>

45. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Who.int; c2016. Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH 2016-2021 hacia el fin del SIDA; [citado 3 mar 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf;jsessionid=6EA6F46ED4A8629B94AB4D7B231B39AA?sequence=1>
46. UNAIDS [Internet]. New York: World Health Organization; 2016 [Citado en 3 mar 2020]. Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast Track to Accelerating the Fight against HIV and to Ending the AIDS Epidemic by 2030 [26 páginas]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/2016-political-declaration-HIV-AIDS>
47. Cairns G. More confidence on zero risk: still no transmissions seen from people with an undetectable viral load in PARTNER study [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSMAP; 2016 [citado 3 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/jul-2016/more-confidence-zero-risk-still-no-transmissions-seen-people-undetectable-viral-load>
48. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy ( PARTNER ): final results of a multicentre , prospective , observational study. The Lancet HIV [Internet]. 2019 [citado en 3 mar 2020]; 393: 2428–38. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2819%2930418-0/fulltext>
49. Cairns G. No-one with an undetectable viral load, gay or heterosexual, transmits HIV in first two years of PARTNER study [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSMAP; 2014 [citado 6 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/mar-2014/no-one-undetectable-viral-load-gay-or-heterosexual-transmits-hiv-first-two-years>
50. Centre for Disease Control [Internet]. EEUU: cdc.gov; 2019 [citado 6 mar 2020]. Understanding the HIV Care Continuum. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/factsheets/cdc-hiv-care-continuum.pdf>
51. Lifson A, Grund B, Gardner E, Denning E, et al. Increased Quality of Life with Immediate ART Initiation: Results from the START Trial. CROI 2016: Universidad de Minnesota; 2016. 475. [Citado en 6 mar 2020]. Disponible en: <http://www.croiconference.org/sessions/increased-quality-life-immediate-art-initiation-results-start-trial>
52. Pebody R. START study shows that people starting HIV treatment earlier have better quality of life [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSMAP; 2016 [citado 10 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/mar-2016/start-study-shows-people-starting-hiv-treatment-earlier-have-better-quality-life>
53. UNAIDS [Internet]. UNAIDS; 2019 [citado 10 mar 2020]. DATA [476 páginas]. Disponible en: <http://rstes.unaids.org/publications/global-publications/item/208-unaids-data-2019>
54. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; c2020. Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral; [citado 10 mar 2019]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docAdherencia\\_actualizacionFeb20.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docAdherencia_actualizacionFeb20.pdf)



55. Collins S. HIV TREATMENTS IN DEVELOPMENT UK Patient Likely to Be the Second Person Cured of HIV : Two Further Cases at CROI 2019 of HIV Remission After Allogeneic Stem Cell Transplants [Internet]. Nueva York: The Body Pro; 2020 [citado 10 mar 2020]. Disponible en: <https://www.thebodypro.com/article/uk-patient-likely-second-person-cured-of-hiv>
56. Gupta RK, Peppas D, Hill AL, Gálvez C, Salgado M, Pace M, et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. Lancet HIV [Internet] 2020 [citado 10 mar 2020]; 3018(20): [30069-2]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018%2820%2930069-2/fulltext>
57. Villas M. CROI 2019: La remisión del VIH en un paciente podría convertirse en el segundo caso de curación de esta infección [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2019 [citado 15 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/05-03-19?](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/05-03-19?)
58. Highleyman L. Long-acting injectable treatment maintains viral suppression [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSmap; 2019 [citado 15 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/mar-2019/long-acting-injectable-treatment-maintains-viral-suppression>
59. Martínez F. La FDA declina la aprobación de la formulación inyectable de cabotegravir y rilpivirina [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2020 [citado 15 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/08-01-20](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/08-01-20)
60. Kresge KJ, Sender N, Dumiak M, Youngdahl K. IAVI Report. International AIDS Vaccine Initiative [Internet] 2020 [citado 20 mar 2020]; 23 (2). Disponible en: <https://www.iavireport.org/vol-23-no-2-2019>
61. gTt-VIH. Un repaso a 2019 en diez noticias [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2019 [citado 20 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/20-12-19](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/20-12-19)
62. Pebody R. Yes, the same life expectancy as HIV-negative people, but far fewer years in good health [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSmap; 2020 [citado 21 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/mar-2020/yes-same-life-expectancy-hiv-negative-people-far-fewer-years-good-health>
63. Martínez F. La mitad de las personas mayores con el VIH en España podrían ser "supervivientes a largo plazo" [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2019 [citado 21 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/21-10-19](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/21-10-19)
64. Martínez F. Canadá aprueba Cabenuva™, la combinación inyectable de administración mensual de cabotegravir y rilpivirina [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2020 [citado 25 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/01-04-20?#](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/01-04-20?#)
65. Vázquez M. CROI 2020: Actualización sobre los avances en la cura del VIH [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2020 [citado 25 mar 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/03-04-20?#](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/03-04-20?#)

66. Cairns G. HIV cure at CROI: new data on antibodies, vaccines and genetically engineered T-cells [Internet]. Reino Unido: NAM AIDSMAP; 2020 [citado 25 mar 2020]. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/news/mar-2020/hiv-cure-croi-new-data-antibodies-vaccines-and-genetically-engineered-t-cells>
67. Xu L, Wang J, Liu Y, Xie L, et al. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. The new engl and journal of medicine [Internet] 2020 [citado 5 abr 2020]; 381(13): [1240–7]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817426>
68. Martínez F. Logran curar el VIH en ratones modificados con células inmunitarias humanas [Internet]. Madrid: gTt - Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH; 2020 [citado 5 abr 2020]. Disponible en: [http://gtt-vih.org/actualizate/la\\_noticia\\_del\\_dia/03-07-19?](http://gtt-vih.org/actualizate/la_noticia_del_dia/03-07-19?)
69. Dash PK, Kaminski R, Bella R, Su H, Mathews S, Ahooyi TM, et al. Sequential LASER ART and CRISPR Treatments Eliminate HIV-1 in a Subset of Infected Humanized Mice. Nature [Internet] 2019; [citado 10 abr 2020]; 10 (2753). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-10366-y>
70. Hayward P. Highlights of the first virtual CROI. Lancet HIV [Internet] 2020 [citado 10 abr 2020]; 7(4): [227]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhiv/PIIS2352-3018\(20\)30081-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanhiv/PIIS2352-3018(20)30081-3.pdf)
71. Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Chariyalertsak S, Kaewkungwal J, Dawson P, Dhitavat J, et al. Late boosting of the RV144 regimen with AIDSVAX B/E and ALVAC-HIV in HIV-uninfected Thai volunteers: a double-blind, randomised controlled trial. The Lancet HIV [Internet]. 2020 [Citado 10 abr 2020];7(4):e238–48. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(19\)30406-0/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(19)30406-0/fulltext#articleInformation)

## 11. ANEXOS

### Anexo 1.

Casos de sida en España por año de diagnóstico según modo de transmisión y sexo. Registro Nacional de Sida. Fecha de actualización: 30 de junio de 2019. Datos anuales no corregidos por retraso en la notificación.

Año de diagnóstico	Modo de transmisión														Total		TOTAL
	HSH	Heterosexual		PID		Materno-infantil		Hemoderivados		Transfusión		Otros /N.C.					
	H	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M		
1981	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
1982	1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3	1	4	
1983	4	0	0	4	0	0	0	4	0	1	1	0	0	13	1	14	
1984	12	0	0	20	2	1	0	12	0	0	1	4	0	49	3	52	
1985	37	2	2	95	14	3	3	19	0	1	0	2	0	159	19	178	
1986	87	5	11	254	63	10	13	40	3	7	1	7	1	410	92	502	
1987	212	23	24	580	133	17	17	46	2	10	10	16	5	904	191	1.095	
1988	339	56	46	1.281	304	50	38	74	3	19	13	54	2	1.873	406	2.279	
1989	525	110	84	1.815	361	36	53	77	8	17	14	66	7	2.646	527	3.173	
1990	582	196	127	2.250	492	33	36	86	1	23	19	95	17	3.245	692	3.937	
1991	709	254	171	2.488	575	42	44	74	3	24	20	152	23	3.743	836	4.579	
1992	795	315	243	2.710	632	42	42	48	8	25	19	198	26	4.133	970	5.103	
1993	820	419	284	2.913	686	48	37	48	5	17	13	193	44	4.458	1.069	5.527	
1994	923	607	430	4.180	939	46	38	63	6	13	10	194	62	6.026	1.485	7.511	
1995	962	650	444	3.857	897	36	48	52	8	9	12	186	44	5.752	1.453	7.205	
1996	796	716	472	3.548	862	23	32	46	8	10	8	205	47	5.344	1.429	6.773	
1997	549	586	349	2.589	594	13	29	18	6	11	6	177	56	3.943	1.040	4.983	
1998	456	514	293	1.798	457	10	14	11	0	3	3	157	42	2.949	809	3.758	
1999	390	434	241	1.489	350	7	10	4	4	4	6	185	49	2.513	660	3.173	
2000	379	396	266	1.288	333	4	8	8	0	3	1	204	51	2.282	659	2.941	
2001	336	406	212	1.082	258	8	5	10	2	8	5	173	31	2.023	513	2.536	
2002	329	404	245	980	229	5	5	5	1	1	1	144	38	1.868	519	2.387	
2003	362	396	230	949	215	4	6	6	2	2	2	136	24	1.855	479	2.334	
2004	347	356	248	789	194	2	5	5	1	1	1	120	38	1.620	487	2.107	
2005	295	356	232	696	156	3	6	3	0	2	2	107	31	1.462	427	1.889	
2006	304	324	219	623	139	3	4	2	0	1	0	116	36	1.373	398	1.771	
2007	305	302	194	541	135	5	5	4	1	1	1	135	31	1.293	367	1.660	
2008	329	304	240	445	109	4	4	2	0	4	4	108	24	1.196	381	1.577	
2009	318	292	207	366	92	6	2	4	1	1	1	115	32	1.102	335	1.437	
2010	404	260	188	333	99	1	2	1	0	2	0	137	31	1.138	320	1.458	
2011	366	237	181	294	72	2	1	3	2	1	1	97	36	1.000	293	1.293	
2012	358	186	194	248	53	0	3	0	0	2	0	106	25	900	275	1.175	
2013	274	151	121	151	44	4	1	0	0	2	2	89	19	671	187	858	
2014	239	117	97	120	22	1	0	0	0	0	0	77	15	554	134	688	
2015	213	116	84	75	13	2	0	0	0	0	0	88	20	494	117	611	
2016	194	110	77	55	14	1	3	0	0	0	1	86	8	446	103	549	
2017	205	93	77	46	14	1	0	0	0	0	2	67	9	412	102	514	
2018	154	82	61	44	4	1	0	0	0	0	0	63	6	344	71	415	
Enero-junio 2019	20	10	8	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	42	11	53	
TOTAL*	13.933	9.787	6.604	41.019	9.564	474	514	758	75	226	180	4.070	931	70.267	17.868	88.135	

HSB=Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; PID=Personas que se inyectan drogas; N.C.: No consta información; H=Hombres; M=Mujeres. \*En el total de casos están incluidos 35 casos sin año de diagnóstico. Por razones técnicas no se han podido incluir los casos de la Comunidad Valenciana a partir de 2014, ni los de la Cataluña desde 2015.

## Anexo 2.

### Algoritmo del diagnóstico de infección por VIH.

